

**JP2000500754**

**Title:**  
**No title available**

**Abstract:**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2000-500754

(P2000-500754A)

(43) 公表日 平成12年1月25日 (2000.1.25)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テラコード* (参考)
C 0 7 C 229/50		C 0 7 C 229/50	
A 6 1 P 25/00		A 6 1 K 31/00	6 2 5 C
25/08			6 2 6 B
25/14			6 2 6 E
25/16			6 2 6 F
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 74 頁) 最終頁に続く			

- (21) 出願番号 特願平9-519158  
 (86) (22) 出願日 平成8年11月12日 (1996.11.12)  
 (85) 翻訳文提出日 平成10年5月15日 (1998.5.15)  
 (86) 国際出願番号 P C T / U S 9 6 / 1 8 5 7 7  
 (87) 国際公開番号 W O 9 7 / 1 7 9 5 2  
 (87) 国際公開日 平成9年5月22日 (1997.5.22)  
 (31) 優先権主張番号 6 0 / 0 0 6 , 8 2 4  
 (32) 優先日 平成7年11月16日 (1995.11.16)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 9 6 0 5 4 2 9 , 1  
 (32) 優先日 平成8年3月15日 (1996.3.15)  
 (33) 優先権主張国 イギリス (GB)

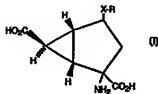
- (71) 出願人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー  
 アメリカ合衆国46285インディアナ州 イン  
 ディアナポリス市、リリー・コーポレー  
 ト・センター  
 (72) 発明者 ドミンゲス・フェルナンデス、カルメン  
 スペイン28003マドリッド、エスプロンセ  
 ダ12番  
 (72) 発明者 モン、ジェイムズ・エイ  
 アメリカ合衆国46268インディアナ州 イン  
 ディアナポリス、アレンウッド・コート  
 7518番  
 (74) 代理人 弁理士 青山 薫 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 興奮性アミノ酸受容体アンタゴニスト

(57) 【要約】

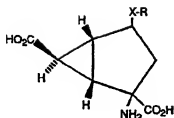
式 (I) :



【式中、Xは結合、S、SO、またはSO<sub>2</sub>を表し；そしてRは明細書に定義した通りである】の化合物は、代謝調節型グルタミン酸受容体機能のモジュレーターとして有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 1. 式：



I

〔式中、

Xは結合、S、SO、またはSO<sub>2</sub>を表し；そして

Rは(1-6C)アルキル基；(2-6C)アルケニル基；(2-6C)アルキニル基；場合により置換されていることのある芳香族基；場合により置換されていることのあるヘテロ芳香族基；非芳香族炭素環式基；非芳香族ヘテロ環式基；1つもしくは2つの単環式芳香族もしくはヘテロ芳香族基と縮合している非芳香族単環式炭素環式基；1つもしくは2つの単環式芳香族もしくはヘテロ芳香族基と縮合している非芳香族単環式ヘテロ環式基；または場合により置換されていることのある芳香族基、場合により置換されていることのあるヘテロ芳香族基、非芳香族炭素環式基、非芳香族ヘテロ環式基、1つもしくは2つの単環式芳香族もしくはヘテロ芳香族基と縮合している非芳香族単環式炭素環式基、および1つもしくは2つの単環式芳香族もしくはヘテロ芳香族基と縮合している非芳香族単環式ヘテロ環式基から独立して選択される1つ、2つ、もしくは3つの基で置換されている(1-6C)アルキル、(2-6C)アルケニル、もしくは(2-6C)アルキニル基を表す]

の化合物、またはその無毒の代謝的に活性なエステルもしくはアミド、またはその医薬的に許容され得る塩。

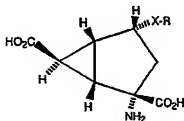
2. R<sub>g</sub>が、2-ナフチル；置換されていない、もしくはハロゲン、(1-4C)アルキル、および(1-4C)アルコキシから独立して選択される1つもしくは2つの置換基で置換されているフェニル；ピリミジル基；ベンジル基；または2-

チオフェニルメチル基を表す、請求項1に記載の化合物。

3. Rが、(1-6 C)アルキル基；置換されていない、もしくはハロゲン、(1-4 C)アルキル、および(1-4 C)アルコキシから独立して選択される1つもしくは2つの置換基で置換されているフェニル基；または置換されていない、もしくはハロゲン、(1-4 C)アルキル、および(1-4 C)アルコキシから選択される1つもしくは2つの置換基でフェニルが置換されているフェニル(1-4 C)アルキルもしくはジフェニル(1-4 C)アルキル基を表す、請求項1に記載の化合物。

4. Rが、2-ナフチル、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、ペンタフルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、および4-トリフルオロメチルフェニルを表す、請求項3に記載の化合物。

5. 以下に示す立体化学：



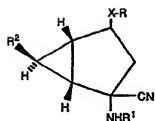
を有する、請求項1～4のいずれかに記載の化合物。

6. XがSを表す、請求項1～5のいずれかに記載の化合物。

7. Xが結合を表す、請求項1～5のいずれかに記載の化合物。

8. 式Iの化合物の製造方法であって、

(a) 式：



II

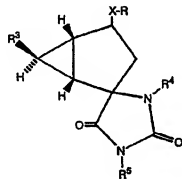
[式中、

R¹は水素原子またはアシル基を表し；そして

R²はカルボキシル基またはエステル化されているカルボキシル基を表す]

の化合物、またはその塩を加水分解し；

(b) 式：



III

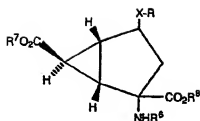
[式中、

R³はカルボキシル基またはエステル化されているカルボキシル基を表し；そして

R⁴およびR⁵は各々独立して、水素原子、(2-6 C)アルカノイル基、(1-4 C)アルキル基、(3-4 C)アルケニル基、またはフェニルが置換されていない、もしくはフェニルがハロゲン、(1-4 C)アルキル、もしくは(1-4 C)アルコキシで置換されているフェニル(1-4 C)アルキル基を表す]

の化合物、またはその塩を加水分解し；または

(c) 式：



IV

[式中、

$R^8$ は水素原子または窒素保護基を表し；そして

$R^7$ および $R^8$ は各々独立して、水素原子またはカルボキシル保護基を表す]

の化合物、またはその塩を脱保護し；

その後、必要および／または所望ならば、

(i) 式 I の化合物を分割し；

(ii) 式 I の化合物を、その無毒の代謝的に活性なエステルに転換し；および／または

(iii) 式 I の化合物、またはその無毒の代謝的に活性なエステルを、その医薬的に許容され得る塩に転換する；

ことを含んでなる方法。

9. 請求項 1 に記載の化合物、および医薬的に許容され得る担体、希釈剤、または賦形剤を含んでなる医薬品製剤。

10. 1 つまたはそれ以上の代謝調節型グルタメート受容体機能のモジュレーターとして使用する薬剤を製造するための、請求項 1-7 のいずれかに記載の化合物の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 興奮性アミノ酸受容体アンタゴニスト

哺乳動物の中枢神経系(CNS)において、神経インパルスの伝達は、送出ニューロンにより放出される神経伝達物質と、受容ニューロン上の表面受容体との間の相互作用により制御され、これが、この受容ニューロンの興奮を引き起こす。CNSにおいて最も豊富な神経伝達物質であるL-グルタミン酸は、哺乳動物における主要な興奮性経路を媒介し、興奮性アミノ酸(EAA)と呼ばれている。グルタミン酸に応答する受容体は、興奮性アミノ酸受容体(EAA受容体)と呼ばれている。WatkinsおよびEvans, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 21, 165 (1981); Monaghan, Bridges, およびColman, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 29, 365 (1989); Watkins, Krogsgaard-Larsen, およびHonore, Trans. Pharm. Sci., 11, 25 (1990)を参照。興奮性アミノ酸は、生理的に大変重要なものであり、長期増強(学習および記憶)、シナプス可塑性の発達、運動制御、呼吸、心臓血管調節、および知覚認知といったような、様々な生理のプロセスにおける役目を果たす。

興奮性アミノ酸受容体は、2つの一般タイプに分類される。ニューロンの細胞膜における陽イオンチャンネルの孔に直接関連付けられる(coupled)受容体は、「イオンチャンネル型(ionotropic)」と呼ばれている。このタイプの受容体は、少なくとも3つのサブタイプに細分されており、これらは、選択的アゴニストN-メチル-D-アスパルテート(NMDA)、 $\alpha$ -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソオキサゾール-4-プロピオン酸(AMPA)、およびカイニン酸(KA)の脱分極作用により定義される。受容体のもう1つの一般タイプは、Gタンパク質または第二メッセンジャーにリンクしている「代謝調節型(metabotropic)」興奮性アミノ酸受容体である。このもう1つのタイプは、ホスホリノシチド加水分解の増進、ホスホリパーゼDまたはCの活性化、c-AMP形成における増加または減少、およびイオンチャンネル機能における変化をもたらす複合(mul-

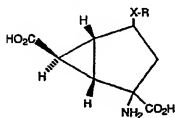
tiples)第二メッセンジャーシステムに関連付けられる。SchoeppおよびConn, Trends in Pharmacol. Sci., 14, 13 (1993)。受容体の両方のタイ

ブとも、興奮性経路を介しての正常なシナプス伝達を媒介するだけでなく、発達の間、そして一生を通してのシナプス結合の修飾に関与するらしい。Schoepp、Bockaert、およびSladeczek、Trends in Pharmacol. Sci.、11、508 (1990)；McDonaldおよびJohnson、Brain Research Reviews、15、41 (1990)。

興奮性アミノ酸受容体の過剰な、または不適当な刺激は、興奮毒性として知られている機構を通じてのニューロン細胞損傷または損失をもたらす。このプロセスは、様々な条件でのニューロン変性を媒介することが提唱された。そのようなニューロン変性の医学的重要性は、これらの変性神経学的プロセスの緩和を重要な治療目標とする。

代謝調節型グルタメート受容体は、複合第二メッセンジャー経路にリンクしているグルタメート受容体の非常に異種なファミリーである。これらの受容体が機能して、グルタメートのシナプス前放出、およびグルタメート興奮に対するニューロン細胞のシナプス後感受性を変化させる(modulate)。これらの受容体の機能を変化させる化合物、特にグルタメートのアゴニストおよびアンタゴニストは、急性および慢性神経変性状態の処置に、並びに抗精神病薬、鎮痙薬、鎮痛薬、抗不安薬、抗うつ薬、および鎮吐薬として有用である。

本発明は、式：



I

〔式中、

Xは結合、S、SO、またはSO<sub>2</sub>を表し；そして

Rは(1-6 C)アルキル基；(2-6 C)アルケニル基；(2-6 C)アルキニル

基；場合により置換されていることのある芳香族基；場合により置換されていることのあるヘテロ芳香族基；非芳香族炭素環式基；非芳香族ヘテロ環式基；1つ

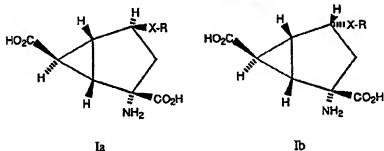


もしくは2つの単環式芳香族もしくはヘテロ芳香族基と縮合している非芳香族単環式炭素環式基；1つもしくは2つの単環式芳香族もしくはヘテロ芳香族基と縮合している非芳香族単環式ヘテロ環式基；または場合により置換されていることのある芳香族基、場合により置換されていることのあるヘテロ芳香族基、非芳香族炭素環式基、非芳香族ヘテロ環式基、1つもしくは2つの単環式芳香族もしくはヘテロ芳香族基と縮合している非芳香族単環式炭素環式基、および1つもしくは2つの単環式芳香族もしくはヘテロ芳香族基と縮合している非芳香族単環式ヘテロ環式基から独立して選択される1つ、2つ、もしくは3つの基で置換されている(1-6C)アルキル、(2-6C)アルケニル、もしくは(2-6C)アルキニル基を表す]

の化合物、またはその無毒の代謝的に活性なエステルもしくはアミド、またはその医薬的に許容され得る塩を提供する。

式Iの化合物は、不斉炭素原子を少なくとも5個；シクロプロパン環中に3個；そしてシクロペンタン環中に2個含むことが分かるであろう。本発明には、各々の個々のエナンチオマーおよびその混合物を含め、式Iの化合物の全ての立体異性体型が含まれる。

好ましくは、式Iの化合物は、以下に示す立体配置を有する。



式Ibの立体配置が最も好ましい。

本明細書中で使用するヘテロ芳香族基という用語には、酸素、硫黄、および窒素から選択される1~4個のヘテロ原子を含む芳香族5-6員環、並びにベンゼ

ン環、または酸素、硫黄、および窒素から選択される1~4個のヘテロ原子を含む5-6員環と縮合している、酸素、硫黄、および窒素から選択される1~4個

のヘテロ原子を含む5-6員環からなる二環式基が含まれる。ヘテロ芳香族基の例は、フリル、チオフェニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピリミジル、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、およびインドリルである。

芳香族基という用語には、フェニル、およびナフチルのような多環式芳香族炭素環式環が含まれる。

本明細書中で「場合により置換されていることのあるヘテロ芳香族または芳香族基」という用語において使用する「場合により置換されていることのある」という用語は、1つまたはそれ以上の置換基が存在していてもよいことを意味し、該置換基は、式Iの化合物において存在する場合、式Iの化合物が代謝調節型グルタメート受容体機能のモジュレーターとして機能するのを妨げない原子および基から選択される。

場合により置換されていることのあるヘテロ芳香族または芳香族基において存在し得る原子および基の例は、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルキルチオ、カルボキシ、(1-6C)アルコキシカルボニル、カルバモイル、(1-6C)アルカノイルアミノ、(1-6C)アルキルスルホン、(1-6C)アルキルスルホンアミノ、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニルスルホン、フェニルスルホンアミノ、トルエンルスルホンアミノ、および(1-6C)フルオロアルキルである。具体的な意義の例は、アミノ、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、メトキシ、メチルチオ、カルボキシ、アセチルアミノ、メタンスルホン、ニトロ、アセチル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニルスルホン、メタンスルホンアミノ、およびトリフルオロメチルである。

場合により置換されていることのある芳香族基に関する意義の例は、1-ナフチル、2-ナフチル、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、

2, 4-ジフルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、ペンタフルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2, 3-ジメトキシフェニル、2, 5-ジメトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、3, 5-ジメトキシフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチル-4-フルオロフェニル、3-トリフルオロメチル-5-フルオロフェニル、2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル、2-フェノキシフェニル、3-フェノキシフェニル、3-カルボキシフェニル、および4-カルボキシフェニルである。

「非芳香族炭素環式基」という用語には、単環式基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、またはシクロデシルといったような(3-10C)シクロアルキル基、並びに1-アダマンチルまたは2-アダマンチル、1-デカリル、2-デカリル、4a-デカリル、ビシクロ[3, 3, 0]オクチ-1-イル、-2-イル、または-3-イル、ビシクロ[4, 3, 0]ノニ-1-イル、-2-イル、-3-イル、または-7-イル、ビシクロ[5, 3, 0]デシ-1-イル、-2-イル、-3-イル、-4-イル、-8-イル、または-9-イル、およびビシクロ[3, 3, 1]ノニ-1-イル、-2-イル、-3-イル、または-9-イルといったような縮合多環式基が含まれる。

「非芳香族ヘテロ環式基」という用語には、酸素、硫黄、および窒素から選択される1個または2個のヘテロ原子を含む4-7員環、例えば、アゼチジニ-1-イルもしくは-2-イル、ピロリジニ-1-イル、-2-イル、もしくは-3-イル、ピペリジニ-1-イル、-2-イル、-3-イル、もしくは-4-イル、ヘキサヒドロアゼピニ-1-イル、-2-イル、-3-イル、もしくは-4-

イル、オキセタニ-2-イルもしくは-3-イル、テトラヒドロフラニ-2-イルもしくは-3-イル、テトラヒドロピラニ-2-イル、-3-イル、もしくは-4-イル、ヘキサヒドロオキセピニ-2-イル、-3-イル、もしくは-4-イル、チエタニ-2-イルもしくは-3-イル、テトラヒドロチオフェニ-2-イルもしくは-3-イル、テトラヒドロチオピラニ-2-イル、-3-イル、もしくは-4-イル、ヘキサヒドロチエピニ-2-イル、-3-イル、もしくは-4-イル、ピペラジニ-1-イルもしくは-2-イル、モルホリニ-1-イル、-2-イル、もしくは-3-イル、チオモルホリニ-1-イル、-2-イル、もしくは-3-イル、テトラヒドロピリミジニ-1-イル、-2-イル、-4-イル、もしくは-5-イル、イミダゾリニ-1-イル、-2-イル、もしくは-4-イル、イミダゾリジニ-1-イル、-2-イル、もしくは-4-イル、オキサゾリニ-2-イル、-3-イル、-4-イル、もしくは-5-イル、オキサゾリジニ-2-イル、-3-イル、-4-イル、もしくは-5-イル、チアゾリニ-2-イル、-3-イル、-4-イル、もしくは-5-イル、またはチアゾリジニ-2-イル、-3-イル、-4-イル、もしくは-5-イルが含まれる。

「1つまたは2つの単環式芳香族またはヘテロ芳香族基と縮合している非芳香族単環式炭素環式基」という用語には、インダニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチ-1-イルもしくは-2-イル、5,6,7,8-テトラヒドロキノリニ-5-イル、-6-イル、-7-イル、もしくは-8-イル、5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリニ-5-イル、-6-イル、-7-イル、もしくは-8-イル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチオフェニ-4-イル、-5-イル、-6-イル、もしくは-7-イル、ジベンゾ[2,3,6,7]シクロヘプタニ-1-イルもしくは-4-イル、ジベンゾ[2,3,6,7]シクロヘプテ-4-エニ-1-イルもしくは-4-イル、または9-フルオレニルといったような、ベンゼン環、または酸素、硫黄、および窒素から選択される1~4個のヘテロ原子を含む芳香族5-6員環と縮合している(3-10C)シクロアルキル基が含まれる。

「1つまたは2つの単環式芳香族またはヘテロ芳香族基と縮合している非芳香族単環式ヘテロ環式基」という用語には、2,3-ジヒドロベンゾピラニ-2-

イル、-3-イル、もしくは-4-イル、キサンテニ-9-イル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニ-1-イル、-2-イル、-3-イル、もしくは-4-イル、9,10-ジヒドロアクリジニ-9-イルもしくは-10-イル、2,3-ジヒドロベンゾチオピラニ-2-イル、-3-イル、もしくは-4-イル、またはジベンゾチオピラニ-4-イルといったような、ベンゼン環、または酸素、硫黄、および窒素から選択される1~4個のヘテロ原子を含む芳香族5-6員環と縮合している、酸素、硫黄、および窒素から選択される1個または2個のヘテロ原子を含む4-7員環が含まれる。

特に指定しない限り、「アルキル」という用語は、直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味する。(1-6C)アルキル基に関する意義の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、およびイソブチルといったような(1-4C)アルキルが含まれる。

(2-6C)アルケニルという用語には、アリルのような(2-4C)アルケニルが含まれる。

(2-6C)アルキニルという用語には、プロピニルのような(2-4C)アルキニルが含まれる。

Rに関する意義の例は、それが場合により置換されていることのあるヘテロ芳香族基を表す場合、2-ピリミジルである。

Rが場合により置換されていることのある芳香族基を表す場合、それは、置換されていない、またはハロゲン、(1-4C)アルキル、および(1-4C)アルコキシから独立して選択される1つもしくは2つの置換基で置換されている2-ナフチル基またはフェニル基を表すのが好ましい。

Rに関する意義の例は、それが場合により置換されていることのある芳香族基を表す場合、2-ナフチル、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、ペンタフルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3,4

-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブ

ロモフェニル、4-プロモフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、および4-トリフルオロメチルフェニルである。

Rに関する意義の例は、それが置換されている(1-6 C)アルキル、(2-6 C)アルケニル、または(2-6 C)アルキニル基を表す場合、置換されていない、またはハロゲン、(1-4 C)アルキル、および(1-4 C)アルコキシの1つもしくは2つでフェニルが置換されているフェニル(1-4 C)アルキルおよびジフェニル(1-4 C)アルキル基、例えば、ベンジル、2-フェニルエチル、2-フェニルプロピル、および2-チオフェニルメチルである。

式Iの好ましい化合物群は、Rが、(1-6 C)アルキル基；置換されていない、またはハロゲン、(1-4 C)アルキル、および(1-4 C)アルコキシから独立して選択される1つもしくは2つの置換基で置換されているフェニル基；または置換されていない、またはハロゲン、(1-4 C)アルキル、および(1-4 C)アルコキシの1つもしくは2つの置換基でフェニルが置換されているフェニル(1-4 C)アルキルまたはジフェニル(1-4 C)アルキル基を表す化合物群である。

本発明には、式Iの化合物の医薬的に許容され得る塩が含まれる。これらの塩は、その分子の酸性または塩基性部分と結合して存在し得、酸付加塩、第一級、第二級、第三級、もしくは第四級アンモニウム塩、アルカリ金属塩、またはアルカリ土類金属塩として存在し得る。一般に、酸付加塩は、式Iの化合物と酸の反応により製造される。アルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩は、一般に、式Iの化合物と所望の金属塩の水酸化物型の反応により製造される。

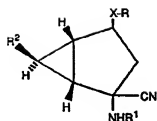
そのような塩を形成するために一般に使用される酸には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、およびリン酸といったような無機酸、さらにはまた、パラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、パラプロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、および酢酸といったような有機酸、並びに関連のある無機酸および有機酸が含まれる。従って、そのような医薬的に

許容され得る塩には、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、アンモニウム、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、馬尿酸塩、プチン-1,4-二酸塩、ヘキサ-1,6-二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロバンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸塩、マグネシウム、テトラメチルアンモニウム、カリウム、トリメチルアンモニウム、ナトリウム、メチルアンモニウム、カルシウム等の塩が含まれる。

式 I の化合物の医薬的に許容され得る代謝的に活性なエステルおよびアミドは、インビボで加水分解されて、式 I の該化合物、および医薬的に許容され得るアルコールまたはアミンを与える、式 I の化合物のエステルまたはアミド誘導体である。代謝的に活性なエステルの例には、アルコール部分が場合により(1-8C)アルコキシ基で置換されていることのある(1-6C)アルコール、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、およびメトキシエタノールと形成されるエステルが含まれる。代謝的に活性なアミドの例には、メチルアミンのようなアミンと形成されるアミドが含まれる。

別の態様により、本発明は、式 I の化合物の製造方法であって、

(a) 式:



II

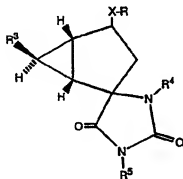
〔式中、

R¹は水素原子またはアシル基を表し；そして

R²はカルボキシル基またはエステル化されているカルボキシル基を表す〕

の化合物、またはその塩を加水分解し；

(b) 式：



III

〔式中、

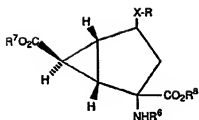
R³はカルボキシル基またはエステル化されているカルボキシル基を表し；そして

R⁴およびR⁵は各々独立して、水素原子、(2-6 C)アルカノイル基、(1-4 C)アルキル基、(3-4 C)アルケニル基、またはフェニルが置換されていない、もしくはフェニルがハロゲン、(1-4 C)アルキル、もしくは(1-4 C)アルコキシで置換されているフェニル(1-4 C)アルキル基を表す〕

の化合物、またはその塩を加水分解し；または

(c) 式：





IV

[式中、

$R^6$ は水素原子または窒素保護基を表し；そして

$R^7$ および $R^8$ は各々独立して、水素原子またはカルボキシル保護基を表す]

の化合物、またはその塩を脱保護し；

その後、必要および/または所望ならば、

(i) 式 I の化合物を分割し；

(ii) 式 I の化合物を、その無毒の代謝的に活性なエステルまたはアミドに転換し；および/または

(iii) 式 I の化合物、またはその無毒の代謝的に活性なエステルもしくはアミドを、その医薬的に許容され得る塩に転換する；

ことを含んでなる方法を提供する。

カルボン酸およびアミン基の保護は、一般に、McOmie, *Protecting Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, NY, 1973、およびGreeneおよびWuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第2版, John Wiley & Sons, NY, 1991に記載されている。 $R^7$ および $R^8$ に関するカルボキシ保護基の例には、メチル、エチル、*t*-ブチル、および*t*-アミルといったようなアルキル基；ベンジル、4-ニトロベンジル、4-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、2,4-ジメトキシベンジル、2,4,6-トリメトキシベンジル、2,4,6-トリメチルベンジル、ベンズヒドリル、およびトリチルといったようなアルアルキル基；トリメチルシリルおよび*t*-ブチルジメチルシリルといったようなシリル基；並びにアリルおよび1-(トリメチルシリルメチル)プロペ-1-エニ-3-イルといったようなアリル基が含まれる。 $R^6$ に関

するアミン保護基の例には、式 $R^{11}CO$  [式中、 $R^{11}$ は(1-6C)アルキル、(

3-10C)シクロアルキル、フェニル(1-6C)アルキル、フェニル、(1-6C)アルコキシ、フェニル(1-6C)アルコキシ、または(3-10C)シクロアルコキシを表す(ここで、フェニル基は、場合により、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ、カルボキシ、(1-6C)アルコキシカルボニル、カルバモイル、(1-6C)アルカノイルアミノ、(1-6C)アルキルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ、および(1-6C)フルオロアルキルから独立して選択される1つまたは2つの置換基で置換されていることがある)の基のようなシル基が含まれる。

R<sup>1</sup>に関する好ましい意義は、水素、およびアセチルのような(2-6C)アルカノイル基である。

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>に関する好ましい意義は、それらがエステル化されているカルボキシル基を表す場合、エトキシカルボニルのような(1-6C)アルコキシカルボニル基である。

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>に関する好ましい意義は、水素である。

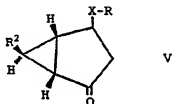
式IIの化合物を、便利には、塩酸もしくは硫酸といったような酸、またはアルカリ金属の水酸化物、例えば、水酸化ナトリウムのような塩基の存在下に加水分解する。その加水分解は、便利には、水のような水性溶媒中、50~200℃の範囲内の温度で行う。

式IIIの化合物を、便利には、塩基、例えば、水酸化リチウム、ナトリウム、もしくはカリウムといったようなアルカリ金属の水酸化物、または水酸化バリウムのようなアルカリ土類金属の水酸化物の存在下に加水分解する。適当な反応媒体には、水が含まれる。その温度は、便利には、50~150℃の範囲内である。

式IVの化合物は、従来により脱保護することができる。従って、アルキルカルボキシル保護基は、加水分解により除去することができる。その加水分解は、便利には、式IVの化合物を、塩基、例えば、水酸化リチウム、ナトリウム、もしくはカリウムといったようなアルカリ金属の水酸化物、または水酸化バリウ

ムのようなアルカリ土類金属の水酸化物、または塩酸のような酸の存在下に加熱することにより行うことができる。その加水分解は、便利には、 $10 \sim 300^{\circ}\text{C}$ の範囲内の温度で行う。アルアルキルカルボキシル保護基は、便利には、水素化により除去することができる。その水素化は、便利には、VIII族の金属触媒、例えば、炭素に担持させたパラジウムのようなパラジウム触媒の存在下、式IVの化合物を水素と反応させることにより行い得る。その反応に適当な溶媒には、エタノールのようなアルコールが含まれる。その反応は、便利には、 $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ の範囲内の温度で行う。アシル、アミン保護基もまた、便利には、例えば、アルキルカルボキシル保護基の除去に関して記載したように、加水分解により除去する。

式IIの化合物は、式V：



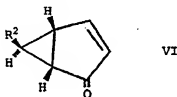
の化合物を、シアン化リチウム、ナトリウム、またはカリウムといったようなアルカリ金属のシアン化物、および塩化アンモニウムのようなアンモニウムのハロゲン化物と反応させることにより製造することができる。その反応は超音波の存在下に行うのが有利であることが見い出された。従って、そのアンモニウムのハロゲン化物を、有利には、アセトニトリルのような適当な希釈剤の存在下、クロマトグラフィーグレードのアルミナと混合する。次いで、その混合物を超音波で照射し、その後、式Vの化合物を加えて、その混合物を再び照射する。次いで、アルカリ金属のシアン化物を加え、続いて、超音波でさらに照射する。

次いで、その結果得られたジアステレオ異性のアミノニトリルの混合物を、適当な塩基、例えば、ジイソプロピルエチルアミンのようなアミンの存在下、およびジクロロメタンのような適当な溶媒の存在下、塩化アセチルのようなアシル化剤と反応させて、ジアステレオマーのアシルアミノニトリルの混合物を得ることができる。所望のジアステレオ異性体は、便利には、例えば、クロマトグラフィ

一により、この混合物から分離することができる。

式IIIの化合物は、水性エタノールのような水性アルコール中、式Vの化合物を、シアン化リチウム、ナトリウム、またはカリウムといったようなアルカリ金属のシアン化物、および炭酸アンモニウムと反応させることにより製造することができる。便利には、その反応は、35～150℃の範囲内の温度で行う。所望ならば、次いで、例えば、式R<sup>4</sup>CIおよび/またはR<sup>5</sup>CIの適当な化合物を使用して、式IIIの化合物をアルキル化またはアシル化することができる。

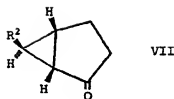
XがSを表す式Vの化合物は、式VI：



の化合物を、式RSHのチオールと反応させることにより製造することができる。その反応は、塩基、例えば、トリエチルアミンのような第三級アミンの存在下に行うのが好ましい。その反応に適当な溶媒には、テトラヒドロフランのようなエーテルが含まれる。その反応は、便利には、0～100℃の範囲内の温度で行う。

Xが結合を表す式Vの化合物は、ヨウ化銅(I)または臭化銅(I) S(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>付加物といったような銅触媒の存在下、式VIの化合物を、式RLi、RMgX、またはRZnX〔式中、Xは塩素または臭素といったようなハロゲン原子を表す〕の化合物といったような有機金属試薬と反応させることにより製造することができる。その反応に適当な溶媒には、ジエチルエーテルおよびテトラヒドロフランといったようなエーテルが含まれる。その反応は、便利には、-40～10℃の範囲内の温度で行う。

式VIの化合物は、トリエチルアミンの存在下、式VII：



の化合物をヨードトリメチルシランと反応させて、シリルエノールエーテルを得た後、そのシリルエノールエーテルを酢酸パラジウムと反応させることにより製造することができる。

式VIIの化合物は既知であり、2-シクロペンテノ-1-オンを、カルボキシが保護されている(ジメチルスルフラニリデン)アセテートと反応させることにより製造することができる。その反応に適当な溶媒には、トルエンのような芳香族炭化水素が含まれる。所望のジアステレオマー生成物をクロマトグラフィーにより単離することができる。

式IVの化合物は、例えば、塩化チオニルのような脱水剤の存在下における、エタノールのようなアルコールとの反応で、式Iの化合物を保護することにより製造することができる。XがSを表す式IVの化合物は、m-クロロペロオキシ安息香酸のような過酸との反応により、XがSOまたはSO<sub>2</sub>を表す、対応する式IVの化合物に転換することができる。

式II、III、およびIVの化合物は、新規であると信じられ、本発明のさらなる態様として提供する。

本発明により投与する化合物の個々の用量は、勿論、投与される化合物、投与経路、処置する個々の状態、および同様の考慮事項を含め、その症例を取り巻く個々の状況により決定されるであろう。その化合物は、経口、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、または鼻腔内経路を含め、様々な経路により投与することができる。あるいはまた、その化合物を連続注入により投与してもよい。典型的な1日用量は、本発明の活性化化合物を約0.01mg/kg～約100mg/kg含むであろう。好ましくは、1日用量は、約0.05mg/kg～約50mg/kg、さらに好まし

くは約0.1mg/kg～約25mg/kgであろう。

様々な生理的機能は、興奮性アミノ酸伝達の過剰な、または不適当な刺激により影響を受けることが示された。本発明の式 I の化合物は、心臓バイパス手術および移植術後に起こる大脳欠損症、発作、脳虚血、脊髄損傷、頭部外傷、周産期低酸素症、心拍停止、並びに低血糖ニューロン損傷といったような急性神経学的障害を含め、この状態と関連のある、哺乳動物における様々な神経学的障害を処置する能力を有すると信じられる。式 I の化合物は、アルツハイマー病、ハンティングトン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、AIDS 誘発性痴呆、眼損傷および網膜症、認識障害、並びに特発性および薬物誘発性パーキンソン病といったような、様々な慢性神経学的障害を処置する能力を有すると信じられる。本発明はまた、これらの障害を処置する方法であって、そのような処置を必要とする患者に、式 I の化合物、またはその医薬的に許容され得る代謝的に活性なエステルもしくはアミド、またはその医薬的に許容され得る塩の有効量を投与することを含んでなる方法も提供する。

本発明の式 I の化合物はまた、筋痙攣、痙攣、片頭痛、尿失禁、ニコチン禁断症状、(精神分裂病のような)精神病、アヘン製剤耐性および禁断症状、不安、嘔吐、脳水腫、慢性疼痛、並びに晩期ジスキネジーを含め、グルタメート機能不全と関連のある、哺乳動物における様々な他の神経学的障害を処置する能力をもち有すると信じられる。式 I の化合物はまた、抗うつ薬および鎮痛薬としても有用である。従って、本発明はまた、これらの障害を処置する方法であって、そのような処置を必要とする患者に、式 I の化合物、またはその医薬的に許容され得る代謝的に活性なエステルもしくはアミド、またはその医薬的に許容され得る塩の有効量を投与することを含んでなる方法も提供する。

実験を行って、興奮性アミノ酸受容体に影響を及ぼす、式 I の化合物の能力を実証した。代謝調節型グルタメート受容体に対する親和性を、ラット脳細胞膜に結合する、IS, 3R-ACPD-感受性 $[^3H]$ グルタメートの選択的置換により実証した。 $[^3H]$ グルタメートの結合を、SchoeppおよびTrue, Neuroscience Lett., 145, 100-104 (1992) 並びにWrightら, J. Neuroche-

mistry, 63, 938-945 (1994) により記載されているように、ラッ

ト前脳の粗膜で行った。実施例 8 の化合物を除き、本明細書中で例示する化合物は全て、この試験において  $10 \mu\text{M}$  未満の  $\text{IC}_{50}$  を有することが見いだされた。例えば、実施例 1 の化合物は、この試験において  $0.242 \mu\text{M}$  の  $\text{IC}_{50}$  を有することが見いだされた。式 I b の最も好ましい立体化学的立体配置ではない実施例 8 の化合物は、実質的には、不活性であることが見いだされた。

細胞内第二メッセンジャーにおける受容体を媒介とする変化の研究に基づいて、代謝調節型グルタメート受容体は、ホスホイノシチド加水分解の増進、またはホルスコリンが刺激する  $\text{c-AMP}$  形成における減少のいずれかに関連付けられる。本発明の化合物は、代謝調節型グルタメート受容体機能のモジュレーターであることが見いだされた。とりわけ、それらは、これらの第二メッセンジャーシステムに対する、それらの効果により測定されるように、代謝調節型グルタメート受容体のアンタゴニストまたはアゴニストであることが見いだされた。例えば、D. D. Schoepp および B. G. Johnson, *Neurochemistry International*、22、277-283 (1993) に記載されているラット海馬の切片、並びにヒト  $\text{mGluR2}$  を発現する非ニューロン細胞 (D. D. Schoeppら, *Neuropharmacology*、34、843-850 (1995)) を使用して、化合物を、 $\text{mGluR}$  アゴニスト ( $1\text{S}, 3\text{R-ACPD}$ 、 $20 \mu\text{M}$ ) により、ホルスコリン ( $30 \mu\text{M}$ ) が刺激する  $\text{c-AMP}$  形成の阻害を防ぐ能力に関して試験することができる。

本発明の化合物は、投与前に製剤化するのが好ましい。従って、本発明の別の態様は、式 I の化合物、および医薬的に許容され得る担体、希釈剤、または賦形剤を含んでなる医薬品製剤である。本発明の医薬品製剤は、周知かつ容易に入手できる成分を使用して、既知の方法により製造する。本発明の組成物を製造する際には、活性成分を、通常、担体と混合するか、または担体で希釈するか、または担体内に充填して、カプセル、サシェ、紙、または他の容器の形態になり得るであろう。担体が希釈剤として働く場合、それは、活性成分に対してビヒクル、賦形剤、または媒体として働く、固体、半固体、または液体の物質であり得る。その組成物は、錠剤、丸剤、粉末剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキ

シル剤、懸濁液剤、エマルション剤、溶液剤、シロップ剤、エアゾール剤、例え

ば、活性成分を10重量%まで含む軟膏剤、軟ゼラチンカプセル剤および硬ゼラチンカプセル剤、坐剤、無菌注射用溶液剤、並びに無菌包装粉末剤の形態にすることができる。

適当な担体、賦形剤、および希釈剤の幾つかの例には、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、ゴム、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微晶質セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、シロップ水、メチルセルロース、ヒドロキシ安息香酸メチルおよびプロピル、タルク、ステアリン酸マグネシウム、並びに鉱油が含まれる。その製剤には、加えて、滑沢剤、湿润剤、乳化剤および懸濁化剤、保存剤、甘味料、または香料が含まれ得る。本発明の組成物は、当業界で周知の方法を利用することにより、患者に投与した後、活性成分を即座に、持続的に、または遅延して放出するよう製剤化してもよい。

その組成物は、単位用量形態で製剤化するのが好ましく、各々の用量は、活性成分を約5mg〜約500mg、さらに好ましくは約25mg〜約300mg含む。「単位用量形態」という用語は、ヒト被験者および他の哺乳動物に対する単位的用量として適当な、物理的に独立した単位をいい、各々の単位は、所望の治療効果をもたらすよう計算された、予め決定されている量の活性物質を、適当な医薬品担体、希釈剤、または賦形剤と共に含む。次の製剤例は、単に説明するだけのものであって、本発明の範囲を何ら限定しようと意図するものではない。

#### 製剤例1

次の成分を使用して、硬ゼラチンカプセル剤を製造する。

	量 (mg/カプセル)
活性成分	250
デンプン、乾燥	200
ステアリン酸マグネシウム	10
合 計	460mg



上記成分を混合し、硬ゼラチンカプセルに460mg量を充填する。

### 製剤例 2

以下の成分を使用して、錠剤を製造する。

	量 (mg/錠)
活性成分	250
セルロース、微晶質	400
二酸化ケイ素、フュームド	10
ステアリン酸	5
合 計	665mg

各成分を混合し、圧縮して、各々の重量が665mgである錠剤を成形する。

### 製剤例 3

次の成分を含むエアゾール溶液剤を製造する。

	重量 %
活性成分	0.25
エタノール	29.75
プロペラント 22 (クロロジフルオロメタン)	70.00
合 計	100.00

活性化化合物をエタノールと混合して、その混合物をプロペラント22の一部に加え、-30℃まで冷却して、充填装置へ移す。次いで、必要量をステンレス

スチール製の容器に入れ、残りのプロペラントで希釈する。次いで、その容器にバルブ装置を取り付ける。

### 製剤例 4

活性成分を各々60mg含む錠剤を次のように製造する。

活性成分	60 mg
デンプン	45 mg
微晶質セルロース	35 mg
ポリビニルピロリドン	4 mg
カルボキシメチルデンプンナトリウム	4.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
タルク	1 mg
合 計	150 mg

活性成分、デンプン、およびセルロースをNo. 45メッシュ U. S. の篩にかけて、完全に混合する。その結果得られた粉末とポリビニルピロリドンの溶液とを混合した後、これをNo. 14メッシュ U. S. の篩にかける。このようにして製造した顆粒を50℃で乾燥させて、No. 18メッシュ U. S. の篩にかける。次いで、あらかじめNo. 60メッシュ U. S. の篩にかけておいたカルボキシメチルデンプンナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、およびタルクを顆粒に加え、混合した後、これを打錠機で圧縮して、各々の重量が150mgである錠剤を得る。

#### 製剤例 5

薬剤を各々80mg含むカプセル剤を次のように製造する。

活性成分	80 mg
デンプン	59 mg
微晶質セルロース	59 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg
合 計	200 mg

活性成分、セルロース、デンプン、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、No. 45メッシュ U. S. の篩にかけて、硬ゼラチンカプセルに200mg量を充填する。

製造例 6

活性成分を各々 225mg 含む坐剤は、次のように製造することができる。

活性成分	225mg
飽和脂肪酸グリセリド	2,000mg
合 計	2,225mg

活性成分を No. 60 メッシュ U. S. の篩にかけ、必要最小限の熱を使用して、あらかじめ溶融しておいた飽和脂肪酸グリセリド中に懸濁させる。次いで、その混合物を呼称 2g 容量の坐薬型に流し込んで放冷する。

製剤例 7

5ml 用量につき、薬剤を各々 50mg 含む懸濁液剤を次のように製造する。

活性成分	50	mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム	50	mg
シロップ	1.25	ml
安息香酸溶液	0.10	ml
香料	適量	
着色料	適量	

精製水を加えて合計 5ml とする

薬剤を No. 45 メッシュ U. S. の篩にかけ、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびシロップと混合して、滑らかなペーストとする。安息香酸溶液、香料、および着色料を少量の水で希釈して、攪拌しながら加える。次いで、十分水を加えて、必要な容量とする。

製剤例 8

静脈内製剤は、次のように製造することができる。

活性成分	100mg
マンニトール	100mg
5N 水酸化ナトリウム	200ml
精製水を加えて合計5mlとする	

次の実施例はさらに、本発明の化合物およびそれらの合成方法を説明する。実施例8は、合成方法を説明するためだけに包含されている。

次の略語を以下において使用する：EtOAc、酢酸エチル；THF、テトラヒドロフラン；EtOH、エタノール；TLC、薄層クロマトグラフィー；HPLC、高圧液体クロマトグラフィー； $\eta$ -CPBA、 $\eta$ -クロロ過安息香酸；およびFDMS、フィールドディソープション質量分析法。

#### 製造例1

臭化カルボエトキシメチルジメチルスルホニウム

アセトン(500ml)中のプロモ酢酸エチル(265g)および硫化ジメチル(114g)の溶液を室温で攪拌した。3日後、その反応混合物の濾過により、標記化合物を単離した。

融点：88-90℃。

#### 製造例2

(1SR, 5RS, 6SR)-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-  
カルボン酸エチル

トルエン(350ml)中の臭化カルボエトキシメチルジメチルスルホニウム(45.5g、198.6mmol)の懸濁液を、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(30.2g、198.4mmol)で処理した。その結果得られた混合物を室温で攪拌した。1時間後、その反応混合物を2-シクロペンテノ-1-オン(19.57g、238.4mmol)で処理した。さらに18時間後、その反応混合物を1N 塩酸/塩化ナトリウム溶液に加えた。その結果得られた混合物をジエチルエーテルで抽出した。合わせたエーテル抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、減圧下に濃縮した。10% 酢酸エチル/ヘキサン-50% 酢酸エチル/ヘキサンのリニアグラジエントで溶出する、シリカゲルクロマトグラフィ

を使用して、残留物を精製して、標記化合物 2.81 g (6.8%) を得た。

融点: 36-38℃。

FDMS:  $m/z = 168$  ( $M^+$ )。

元素分析 ( $C_9H_{12}O_3$  として)

計算値: C 64.27; H 7.19。

実測値: C 64.54; H 7.11。

#### 実施例 1

##### 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-(フェニルチオ)- ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

(a) 1SR, 5RS, 6SR-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキセ-3-エン-6-カルボン酸エチル

無水  $CH_2Cl_2$  (1000 ml) 中の 1SR, 5RS, 6SR-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル (42 g、250 mmol) およびトリエチルアミン (75 g、750 mmol) の 0℃ の溶液に、ヨードトリメチルシラン (75 g、375 mmol) を滴加した。その結果得られた反応混合物を一晩攪拌しながら周囲温度まで温めた。その反応混合物を水性  $NH_4Cl$  (3×) およびブラインで洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥させ、減圧下に濃縮して、粗製のシリエノールエーテルを得た。生成物を無水  $CH_3CN$  (600 ml) 中で再構築し、 $Pd(OAc)_2$  (61.7 g、275 mmol) で一度に処理して、周囲温度で一晩攪拌した。その反応混合物を  $Et_2O$  (600 ml) で希釈して、セライト (商標) のパッドを通して濾過した。濾液を減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得、これを HPLC (10%  $EtOAc$  / ヘキサン-50%  $EtOAc$  / ヘキサン) により精製して、標記化合物 38.2 g (92%) を得た。

融点: 75-77℃。

FDMS:  $M^+ = 166$ 。

元素分析 ( $C_9H_{10}O_3$  として)

計算値 : C 65.05 ; H 6.07.

実測値 : C 65.11 ; H 6.15.

(b) 1SR, 4RS, 5SR, 6SR-2-オキソ-4-(フェニルチオ)-ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル

THF(100ml)中の工程(a)の生成物(0.96g, 5.8mmol)の溶液を、チオフェノール(0.77g, 6.7mmol)、続いて、トリエチルアミン1滴で処理した。その反応がTLCにより完了と判断されるまで、その反応混合物を室温で攪拌した。その反応混合物をEtOAcと0.5N HClとの間で分配し、有機相を集め、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させて、油状物質となるまで濃縮し、これをHPLC(10% EtOAc/ヘキサン-50% EtOAc/ヘキサン)により精製して、標記化合物1.58g(99%)を得た。

FDMS :  $M^+ + 1 = 277$ .

元素分析 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S} \cdot 0.1$ ヘキサンとして)

計算値 : C 65.75 ; H 6.15.

実測値 : C 65.74 ; H 6.20.

(c) 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-スピロ-5'-ヒダントイン-4-(フェニルチオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル

$\text{H}_2\text{O}$ (100ml)およびEtOH(100ml)中、工程(b)の生成物(5.5g, 20mmol)を $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (7.81g, 100mmol)およびKCN(2.60g, 40mmol)と混合して、その結果得られた混合物を55℃で一晩温めた。生成物を濾過し、EtOH :  $\text{H}_2\text{O}$ (50 : 50, 100ml)で洗浄し、風乾して、標記化合物5.0g(72%)を得た。

FDMS :  $M^+ + 1 = 347$ .

元素分析 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 : C 56.03 ; H 5.53 ; N 7.69 ; S 8.80.

実測値 : C 56.13 ; H 5.46 ; N 7.73 ; S 8.72.

(d) 工程(c)の生成物(2.9g, 8.4mmol)の懸濁液を5N NaOH(100ml)と共に還流温度で72時間加熱した。冷却した水溶液をEtOAcで洗浄した後

、HClでpH 1～3の間に酸性とした。形成された沈殿を濾過し、 $H_2O$ および  
2-PrOHで洗浄し、風乾して、標記化合物 1.43 g (58%) を得た。

FDMS:  $M^+=293$ 。

元素分析 ( $C_{14}H_{15}NO_4S \cdot 0.85 NaCl$  として)

計算値: C 49.02; H 4.41; N 4.08; S 9.35。

実測値: C 49.00; H 4.57; N 4.17; S 9.24。

#### 実施例2

1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-((3-  
クロロフェニル)チオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

(a) 1SR, 4RS, 5SR, 6SR-2-オキソ-4-((3-クロロフェニル)  
チオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル

実施例 1 (a) の生成物 2.19 g (13.2 mmol) および 3-クロロチオフェノ  
ール 1.91 g (13.2 mmol) を利用することを除いては、実施例 1 (b) の方法  
に従い、続いて、ヘキサンからトリチュレーションすることにより、標記化合物  
3.74 g (91%) を得た。

FDMS:  $M^+=310, 312$ 。

元素分析 ( $C^{15}H_{15}ClO_3S \cdot 0.1$  ヘキサン として)

計算値: C 58.67; H 5.18; S 10.03。

実測値: C 58.50; H 4.97; S 9.73。

(b) 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-スビロ-5'-ヒダントイン  
-4-((3-クロロフェニル)チオ)ピシクロ[3.1.0]-ヘキサン-6-カル  
ボン酸エチル

工程 (a) の生成物 (3.7 g, 11.7 mmol)、 $(NH_4)_2CO_3$  (4.5 g, 57  
9 mmol)、および KCN (1.5 g, 23.2 mmol) を利用することを除いては、実  
施例 1 (c) の方法に従い、続いて、生成物を濾過して、EtOH から再結晶化  
することにより、標記化合物 0.3 g (7%) を得た。

融点: 256-258℃。

FDMS:  $M^+=380$ 。

元素分析 ( $C_{17}H_{17}ClN_2O_4S \cdot EtOH$ として)

計算値: C 53.45; H 5.43; Cl 8.30; N 6.56; S 7.51.

実測値: C 53.65; H 5.28; Cl 8.48; N 6.35; S 7.51.

(c) 工程 (b) の生成物 (0.29 g, 0.76 mmol) および 2N NaOH (20 ml) を還流温度で 16 時間利用することを除いては、実施例 1 (d) の方法に従い、後処理することにより、標記化合物 0.20 g (80%) を得た。

FDMS:  $M^+$  = 327 および 329.

元素分析 ( $C_{14}H_{14}ClNO_4S$ として)

計算値: C 51.30; H 4.31; N 4.27; S 9.78.

実測値: C 51.49; H 4.45; N 4.07; S 9.61.

### 実施例 3

1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-((2-クロロフェニル)チオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

(a) 1SR, 4RS, 5SR, 6SR-2-オキソ-4-((2-クロロフェニル)チオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル

実施例 1 (a) の生成物 2.19 g (13.2 mmol) および 2-クロロチオフェノール 1.91 g (13.2 mmol) を利用することを除いては、実施例 1 (b) の方法に従い、続いて、ヘキサンからトリチュレーションすることにより、標記化合物 3.78 g (92%) を得た。

FDMS:  $M^+$  = 310, 312.

元素分析 ( $C_{15}H_{15}ClO_3S \cdot 0.1$  ヘキサンとして)

計算値: C 58.67; H 5.18; S 10.03.

実測値: C 58.28; H 4.96; S 9.81.

(b) 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-スビロ-5'-ヒダントイン-4-((2-クロロフェニル)チオ)ピシクロ[3.1.0]-ヘキサン-6-カルボン酸エチル

工程 (a) の生成物 (3.7 g, 11.7 mmol)、 $(NH_4)_2CO_3$  (4.5 g, 57.9 mmol)、および KCN (1.5 g, 23.2 mmol) を利用することを除いては、実



実施例 1 (c) の方法に従い、続いて、生成物を濾過して、EtOHから再結晶化することにより、標記化合物 1.6 g (36%) を得た。

融点: 211-213°C。

FDMS:  $M^+$  = 380。

元素分析 ( $C_{17}H_{17}ClN_2O_4S \cdot EtOH$  として)

計算値: C 53.45; H 5.43; N 6.56; S 7.51。

実測値: C 53.05; H 5.25; N 6.60; S 7.26。

(c) 工程 (b) の生成物 (0.51 g, 1.3 mmol) および 2N NaOH (15 ml) を還流温度で 48 時間利用することを出いては、実施例 1 (d) の方法に従い、後処理することにより、標記化合物 0.30 g (70%) を得た。

融点 > 250°C。

FDMS:  $M^+$  = 327 および 329。

元素分析 ( $C_{14}H_{14}ClNO_4S \cdot 0.65H_2O$  として)

計算値: C 49.38; H 4.83; N 4.11; S 9.42。

実測値: C 49.29; H 4.44; N 3.86; S 9.31。

#### 実施例 4

##### 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-((4-

##### クロロフェニル)チオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

(a) 1SR, 4RS, 5SR, 6SR-2-オキソ-4-((4-クロロフェニル)チオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル

実施例 1 (a) の生成物 2.19 g (13.2 mmol) および 4-クロロチオフェニール 1.91 g (13.2 mmol) を利用することを出いては、実施例 1 (b) の方法に従い、続いて、ヘキサンからトリチュレーションすることにより、標記化合物 3.76 g (91%) を得た。

FDMS:  $M^+$  = 310, 312。

元素分析 ( $C_{15}H_{15}ClO_3S \cdot 0.1$  ヘキサン として)

計算値: C 58.67; H 5.18; S 10.03。

実測値: C 58.77; H 5.07; S 9.60。

(b) 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-スビロ-5'-ヒダントイン-4-((4-クロロフェニル)チオ)ピシクロ[3.1.0]-ヘキサ-6-カルボン酸エチル

工程 (a) の生成物 (3.6 g, 11.6 mmol)、 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  (4.5 g, 57.9 mmol)、および KCN (1.5 g, 23.2 mmol) を利用することを除いては、実施例 1 (c) の方法に従い、続いて、生成物を濾過して、EtOH から再結晶化することにより、標記化合物 1.9 g (43%) を得た。

融点: 256-258℃。

FDMS:  $M^+ = 380$ 。

元素分析 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$  として)

計算値: C 53.11; H 4.56; N 7.29; S 8.34。

実測値: C 52.90; H 4.51; N 7.12; S 8.06。

(c) 工程 (b) の生成物 (0.60 g, 1.6 mmol) および 2N NaOH (15 ml) を還流温度で 16 時間利用することを除いては、実施例 1 (d) の方法に従い、後処理することにより、標記化合物 0.045 g (9%) を得た。

融点 > 250℃。

FDMS:  $M^+ = 327$  および 329。

元素分析 ( $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClNO}_4\text{S} \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$  として)

計算値: C 49.40; H 4.56; N 4.11; S 9.42。

実測値: C 49.11; H 4.35; N 4.49; S 8.55。

#### 実施例 5

##### 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-

(フェニルスルフィニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸

(a) 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノアセチル-4-(フェニルチオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸ジエチル

EtOH (100 ml) 中の実施例 1 の生成物 (1.0 g, 3.4 mmol) の懸濁液を、0℃で、 $\text{SOCl}_2$  (2.0 g, 17.0 mmol) で処理した後、30 時間還流温度とした。その反応混合物を乾燥状態となるまで減圧下に濃縮し、残留物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

に溶解して、0℃で、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (2.2 g, 17.0 mmol) および  $\text{AcCl}$  (0.8 g, 10.2 mmol) を加えた。その反応を周囲温度で3時間進行させた後、その混合物を  $\text{Et}_2\text{O}$  と 1N  $\text{HCl}$  との間で分配して、有機相を乾燥させた ( $\text{MgSO}_4$ )。その混合物をクロマトグラフィー (50% ヘキサン/ $\text{EtOAc}$ ) にかけて、標記化合物

0.97 g (73%) を得た。

FDMS:  $M^+ = 391$ 。

元素分析 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$  として)

計算値: C 61.36; H 6.44; N 3.58; S 8.19。

実測値: C 61.16; H 6.48; N 3.33; S 7.91。

(b) 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノアセチル-4-(フェニルスルフィニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチル

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) 中の工程 (a) の生成物 (0.45 g, 1.2 mmol) の-78℃の溶液に、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) 中の *m*-CPBA (0.36 g, 1.2 mmol) の溶液を滴加して、その結果得られた反応混合物を-78℃で2時間攪拌した。その反応を水性チオ亜硫酸ナトリウムでクエンチして、 $\text{EtOAc}$  と  $\text{H}_2\text{O}$  との間で分配した。生成物を  $\text{EtOAc}$  で抽出し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させて、油状物質となるまで濃縮し、これをクロマトグラフィー (50%  $\text{EtOAc}$ /ヘキサン-67%  $\text{EtOAc}$ /ヘキサン) により精製して、標記化合物 0.45 g (92%) を得た。

FDMS:  $M^+ + 1 = 408$ 。

元素分析 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{S}$  として)

計算値: C 58.95; H 6.18; N 3.44; S 7.87。

実測値: C 58.65; H 6.32; N 3.21; S 7.87。

(c) 5N  $\text{HCl}$  (25 ml) 中の工程 (c) の生成物 (0.50 g, 1.2 mmol) の溶液を還流下に一晚温めた。その反応混合物を乾燥状態となるまで濃縮した後、 $\text{H}_2\text{O}$  中で再構築した。生成物を  $\text{pH} = 2$  で Dowex (商標) 50×8-100 陽イオン交換樹脂に適用し、5% ピリジン/ $\text{H}_2\text{O}$  で溶出して、標記化合物 0.18 g (48%) を得た。

融点  $> 250^\circ\text{C}$ 。

FDMS :  $M^+ = 310$ 。

元素分析 ( $C_{14}H_{15}NO_5S \cdot 0.5H_2O$ として)

計算値 : C 52.82 ; H 5.02 ; N 4.40 ; S 10.07。

実測値 : C 52.60 ; H 5.05 ; N 4.72 ; S 9.45。

#### 実施例 6

##### 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-

(フェニルスルホニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

(a) 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノアセチル-4-(フェニルスルホニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチル  $CH_2Cl_2$  (20 ml) 中の実施例 5 (a) の生成物 (0.45 g, 1.2 mmol) の 5℃の溶液に、 $CH_2Cl_2$  (10 ml) 中の m-CPBA (0.45 g, 1.4 mmol) の溶液を滴加して、その結果得られた反応混合物を一晩攪拌しながら周囲温度まで温めた。その反応物を  $CH_2Cl_2$  と 1N NaOH との間で分配した。生成物を  $CH_2Cl_2$  で抽出し、 $K_2CO_3$  で乾燥させ、濃縮して、標記化合物 0.47 g (92%) を得た。

融点 : 75-78℃。

FDMS :  $M^+ + 1 = 424$ 。

元素分析 ( $C_{20}H_{25}NO_7S$ として)

計算値 : C 56.73 ; H 5.95 ; N 3.31 ; S 7.57。

実測値 : C 56.95 ; H 6.21 ; N 3.29 ; S 7.29。

(b) 工程 (a) の生成物 (0.36 g, 0.85 mmol) および 5N HCl (25 ml) を利用することを除いては、実施例 5 (c) の方法により、標記化合物を製造した。その反応混合物を乾燥状態となるまで濃縮して、 $H_2O$  中で再構築した。生成物を pH=2 で Dowex (高標) 50×8-100 陽イオン交換樹脂に適用し、5% ピリジン/ $H_2O$  で溶出して、標記化合物 0.12 g (43%) を得た。

融点 > 250℃。

FDMS :  $M^+ = 326$ 。

元素分析 ( $C_{14}H_{15}NO_6S \cdot 0.25H_2O$ として)

計算値: C 50.98; H 4.74; N 4.25; S 9.72.

実測値: C 50.69; H 4.61; N 4.25; S 9.72.

#### 実施例7

1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-((2-  
メトキシフェニル)チオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

(a) 1SR, 4RS, 5SR, 6SR-2-オキソ-4-((2-メトキシフェニル)チオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル

実施例1(a)の生成物2.0g(12mmol)および2-メトキシチオフェノール1.68g(12mmol)を利用することを除いては、実施例1(b)の方法に従い、続いて、石油エーテル/エーテルから結晶化することにより、標記化合物2.73g(74%)を得た。

融点: 102-104℃.

FDMS:  $M^+ = 306$ .

元素分析 ( $C_{16}H_{18}O_4S$ として)

計算値: C 62.72; H 5.92; S 10.46.

実測値: C 63.00; H 6.00; S 10.61.

(b) 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-((2-メトキシフェニル)チオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチル

工程(a)の生成物(2.60g, 8.49mmol),  $(NH_4)_2CO_3$ (2.00g, 2.55mmol), およびKCN(0.83g, 12.7mmol)を利用することを除いて

は、実施例8(b)の方法に従い、続いて、NaOH(2.40g, 60.0mmol)で加水分解し、 $SOCl_2$ (10.0g, 85mmol)でエステル化して、HPLC(10% EtOAc/ヘキサン-75% EtOAc/ヘキサン)により精製することにより、標記化合物1.45g(45%)を得た。

FDMS:  $M^+ = 379$ .

元素分析 ( $C_{19}H_{25}NO_5S \cdot 0.5H_2O$ として)

計算値: C 58.74; H 6.75; N 3.61; S 7.23.

実測値: C 58.86; H 6.67; N 3.77; S 7.54.

(c) 1N NaOHおよびTHFの1:1の溶液(合計体積20ml)中、工程(b)の生成物(0.50g、1.30mmol)を周囲温度で一晩攪拌した。その結果得られた反応混合物を減圧下に還元して、H<sub>2</sub>O中で再構築した。生成物をpH=10でBio-Rad AG(商標)1×8 陰イオン交換樹脂に適用し、50% 酢酸で溶出して、生成物を白色の固形物質として得た。80℃で真空乾燥することにより、標記化合物0.37g(88%)を得た。

融点 分解>250℃。

FDMS: M<sup>+</sup>=323。

元素分析 (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>Sとして)

計算値: C 55.71; H 5.30; N 4.33; S 9.92。

実測値: C 55.42; H 5.21; N 4.48; S 9.69。

#### 実施例8

1SR, 2RS, 4RS, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-((2-  
フラニルメチル)チオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

(a) 1SR, 4RS, 5SR, 6SR-2-オキソ-4-((2-フラニルメチル)チオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル

実施例1(a)の生成物2.0g(12mmol)および2-フラニルメチルチオール1.37g(12mmol)を利用することを除いては、実施例1(b)の方法に従い、続いて、HPLC(10% EtOAc/ヘキサン-50% EtOAc/ヘキサン)により精製することにより、標記化合物3.27g(97%)を得た。

FDMS: M<sup>+</sup>=280。

元素分析 (C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>Sとして)

計算値: C 59.98; H 5.75; S 11.44。

実測値: C 59.97; H 5.97; S 10.25。

(b) 1SR, 2RS, 4RS, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-((2-フラニルメチル)チオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチル

まず最初に、工程(a)の生成物(3.14g、11.2mmol)を、実施例1(c)

)  $[(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3(2.03\text{ g}, 26\text{ mmol})]$ および $\text{KCN}(0.85\text{ g}, 13\text{ mmol})$ を利用する]および1 (d)  $[1\text{ M NaOHを利用する}]$ の方法に引き続いて従わせることにより、標記化合物を製造した。その反応混合物のpHを水性 $\text{HCl}$ で1に調節して、乾燥状態となるまで濃縮した。粗製のアミノ二酸塩酸塩を純粋な(punctilious)  $\text{EtOH}(200\text{ ml})$ に懸濁させて、 $0^\circ\text{C}$ まで冷却した。その懸濁液に、 $\text{SOCl}_2(13.3\text{ g}, 112\text{ mmol})$ を滴加して、その結果得られた反応混合物を還流下に24時間温めた。その反応混合物を乾燥状態となるまで濃縮して、その結果得られた固形物質を10%  $\text{NaHCO}_3/\text{EtOAc}$ の間で分配した。生成物を $\text{EtOAc}$ で抽出した。有機相を全て合わせ、ブラインで洗浄し、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ で乾燥させて、油状物質となるまで濃縮し、これを $\text{HPLC}(10\% \text{ EtOAc}/\text{ヘキサン}-90\% \text{ EtOAc}/\text{ヘキサン})$ により精製して、標記化合物12% ( $0.46\text{ g}, 1.30\text{ mmol}$ )を得た。

FDMS:  $M^+=353$ 。

元素分析 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値: C 57.04; H 6.62; N 3.91; S 8.96。

実測値: C 57.22; H 6.26; N 3.69; S 8.56。

(c) 工程 (b) の生成物 ( $0.25\text{ g}, 0.71\text{ mmol}$ ) を利用することを除いては、実施例7 (c) の方法に従った。陰イオン交換クロマトグラフィーにより、標記化合物  $0.21\text{ g}(100\%)$  を得た。

融点  $>150^\circ\text{C}$  (分解)。

FDMS:  $M^++1=298$ 。

元素分析 ( $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値: C 50.09; H 5.36; N 4.49; S 10.29。

実測値: C 49.74; H 4.96; N 4.31; S 9.44。

#### 実施例9

1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-((2-メチルフェニル)チオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸  
(a) 1SR, 4RS, 5SR, 6SR-2-オキソ-4-((2-メチルフェニル

）チオ）ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル

実施例 1 (a) の生成物 3.3 g (20 mmol) および *o*-チオクレゾール 2.48 g (20 mmol) を利用することを除いては、実施例 1 (b) の方法に従った。ヘキサン/EtOAc から結晶化することにより、標記化合物 5.00 g (86%) を得た。

融点: 99-101°C。

FDMS:  $M^+ = 290$ 。

元素分析 ( $C_{16}H_{18}O_3S$  として)

計算値: C 66.18; H 6.25; S 11.04。

実測値: C 65.90; H 6.27; S 10.78。

(b) 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-((2-メチルフェニル)チオ)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチル

工程 (a) の生成物 (4.80 g, 16.5 mmol)、 $(NH_4)_2CO_3$  (3.87 g, 49.6 mmol)、および KCN (1.61 g, 24.8 mmol) を利用することを除いては、実施例 8 (b) の方法に従い、NaOH (4.00 g, 100.0 mmol) で加水分解して、 $SOCl_2$  (19.60 g, 165.0 mmol) でエステル化した。HPLC (10% EtOAc/ヘキサン-75% EtOAc/ヘキサン) により精製することにより、標記化合物 2.95 g (49%) を得た。

FDMS:  $M^+ = 363$ 。

元素分析 ( $C_{19}H_{25}NO_4S$  として)

計算値: C 62.79; H 6.93; N 3.85; S 8.82。

実測値: C 62.52; H 6.84; N 4.00; S 8.91。

(c) 工程 (b) の生成物 (0.75 g, 2.06 mmol) を利用することを除いては、実施例 7 (c) の方法により、標記化合物を製造した。生成物を pH=3 での沈殿により単離して、標記化合物 0.54 g (86%) を得た。

融点 >250°C。

FDMS:  $M^+ = 307$ 。

元素分析 ( $C_{15}H_{17}NO_4S$  として)



計算値 : C 58.62 ; H 5.57 ; N 4.56。

実測値 : C 58.66 ; H 5.51 ; N 4.36。

### 実施例 10

1 SR, 2 RS, 4 SR, 5 SR, 6 SR-2-アミノ-4-((3-

フルオロフェニル)チオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

(a) 1 SR, 4 RS, 5 SR, 6 SR-2-オキソ-4-((3-フルオロフェニル)チオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル

実施例 1 (a) の生成物 3.3 g (20 mmol) および 3-フルオロチオフェノール 2.56 g (20 mmol) を利用することを除いては、実施例 1 (b) の方法に従い、続いて、石油エーテルから結晶化することにより、標記化合物 5.16 g (88%) を得た。

融点 : 59-61℃。

FDMS :  $M^+ = 294$ 。

元素分析 ( $C_{15}H_{15}FO_3S$  として)

計算値 : C 61.21 ; H 5.14 ; S 10.89。

実測値 : C 61.23 ; H 5.26 ; S 10.99。

(b) 1 SR, 2 RS, 4 SR, 5 SR, 6 SR-2-アミノ-4-((3-フルオロベンゼン)チオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチル

工程 (a) の生成物 (5.00 g, 17.0 mmol)、 $(NH_4)_2CO_3$  (4.00 g, 51.0 mmol)、および KCN (1.66 g, 25.5 mmol) を利用することを除いては、実施例 8 (b) の方法に従い、続いて、NaOH (4.00 g, 100.0 mmol) で加水分解し、 $SOCl_2$  (20.2 g, 170 mmol) でエステル化して、HPLC (10% EtOAc/ヘキサン-75% EtOAc/ヘキサン) により精製することにより、標記化合物 1.81 g (29%) を得た。

FDMS :  $M^+ = 367$ 。

元素分析 ( $C_{18}H_{22}FNO_4S \cdot 0.2 \text{ mol } H_2O$  として)

計算値 : C 58.27 ; H 6.09 ; N 3.77 ; S 8.64。

実測値 : C 58.17 ; H 5.97 ; N 3.96 ; S 8.31.

(c) 工程 (b) の生成物 (0.25 g, 0.68 mmol) を利用することを除いては、実施例 7 (c) の方法に従い、続いて、pH=3 で沈殿させることにより、標記化合物 0.18 g (85%) を得た。

融点 > 225°C (分解)。

FDMS :  $M^+$  = 311。

元素分析 ( $C_{14}H_{14}FNO_4S$  として)

計算値 : C 54.01 ; H 4.53 ; N 4.50。

実測値 : C 53.87 ; H 4.51 ; N 4.71。

#### 実施例 11

#### 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-(ベンジルチオ)- ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

(a) 1SR, 4RS, 5SR, 6SR-2-オキソ-4-(ベンジルチオ)-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル

実施例 1 (a) の生成物 2.0 g (12 mmol) およびベンジルメルカプタン 1.50 g (12 mmol) を利用することを除いては、実施例 1 (b) の方法に従い、続いて、石油エーテル/エーテルから結晶化することにより、標記化合物 2.27 g (65%) を得た。

融点 : 78-80°C。

FDMS :  $M^+$  = 290。

元素分析 ( $C_{16}H_{18}O_3S$  として)

計算値 : C 66.18 ; H 6.25 ; S 11.04。

実測値 : C 66.23 ; H 6.32 ; S 10.78。

(b) 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-(ベンジルチオ)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチル

工程 (a) の生成物 (2.15 g, 7.4 mmol)、 $(NH_4)_2CO_3$  (1.16 g, 14.8 mmol)、および KCN (0.72 g, 11.1 mmol) を利用することを除いては、実施例 8 (b) の方法に従い、NaOH (2.50 g, 62.4 mmol) で加水分解

して、 $\text{SOCl}_2$  (8.9 g, 74 mmol) でエステル化した。HPLC (10% EtOAc/ヘキサン-50% EtOAc/ヘキサン) により精製することにより、標記化合物 0.43 g (16%) を得た。

FDMS:  $M^+ = 363$ 。

元素分析 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$  として)

計算値: C 62.78; H 6.93; N 3.85; S 8.82。

実測値: C 62.49; H 6.77; N 3.80; S 8.52。

(c) 工程 (b) の生成物 (0.31 g, 0.85 mmol) を利用することを除いては、実施例 7 (c) の方法に従い、続いて、 $\text{pH} = 3$  で沈殿させることにより、標記化合物 0.22 g (85%) を得た。

融点  $> 250^\circ\text{C}$  (分解)。

FDMS:  $M^+ = 307$ 。

元素分析 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$  として)

計算値: C 58.62; H 5.57; N 4.56。

実測値: C 58.79; H 5.50; N 4.47。

### 実施例 12

#### 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-((2-

フルオロフェニル)チオ)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

(a) 1SR, 4RS, 5SR, 6SR-2-オキソ-4-((2-フルオロフェニル)チオ)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル

実施例 1 (a) の生成物 3.3 g (20 mmol) および 2-フルオロチオフェノール 2.56 g (20 mmol) を利用することを除いては、実施例 1 (b) の方法に従い、続いて、石油エーテルから結晶化することにより、標記化合物 5.20 g (88%) を得た。

融点:  $63-66^\circ\text{C}$ 。

FDMS:  $M^+ = 294$ 。

元素分析 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{O}_3\text{S}$  として)

計算値: C 61.21; H 5.14; S 10.89。

実測値: C 61.41; H 5.18; S 10.92.

(b) 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-((2-フルオロベンゼン)チオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチル

工程 (a) の生成物(5.00 g, 17.0 mmol)、 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (4.00 g, 51.0 mmol)、およびKCN(1.66 g, 25.5 mmol)を利用することを除いては、実施例 8 (b) の方法に従い、続いて、NaOH(4.00 g, 100.0 mmol)で加水分解し、 $\text{SOCl}_2$ (20.2 g, 170 mmol)でエステル化して、HPLC (10% EtOAc/ヘキサン-75% EtOAc/ヘキサン)により精製することにより、標記化合物1.63 g (26%)を得た。

FDMS:  $M^+ = 367$ .

元素分析 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FNO}_4\text{S} \cdot 0.25 \text{ EtOAc}$ として)

計算値: C 58.60; H 6.21; N 3.60; S 8.23.

実測値: C 58.70; H 6.08; N 3.93; S 8.15.

(c) 工程 (b) の生成物(0.25 g, 0.68 mmol)を利用することを除いては、実施例 7 (c) の方法に従い、続いて、pH=3で沈殿させることにより、標記化合物0.24 g (112%)を得た。

融点  $> 250^\circ\text{C}$ .

FDMS:  $M^+ + 1 = 312$ .

元素分析 ( $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{S} \cdot 0.70 \text{ H}_2\text{O}$ として)

計算値: C 51.91; H 4.79; N 4.32.

実測値: C 51.49; H 4.19; N 5.20.

### 実施例 13

1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-((4-

メチルフェニル)チオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

(a) 1SR, 4RS, 5SR, 6SR-2-オキソ-4-((4-メチルフェニル)チオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル

実施例 1 (a) の生成物2.0 g (12 mmol)およびp-チオクレゾール1.50 g (12 mmol)を利用することを除いては、実施例 1 (b) の方法に従い、続いて、

石油エーテル/エーテルから結晶化することにより、標記化合物 1.85 g (53%)を得た。

融点: 84-86°C。

FDMS:  $M^+$  = 290。

元素分析 ( $C_{16}H_{18}O_3S$  として)

計算値: C 66.18; H 6.25; S 11.04。

実測値: C 65.90; H 6.24; S 10.97。

(b) 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-((4-メチルペンゼン)チオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチル

工程 (a) の生成物 (2.55 g, 8.78 mmol)、 $(NH_4)_2CO_3$  (2.06 g, 26.3 mmol)、および KCN (0.86 g, 13.2 mmol) を利用することを除いては、実施例 8 (b) の方法に従い、続いて、NaOH (2.00 g, 50.0 mmol) で加水分解し、 $SOCl_2$  (10.47 g, 87.8 mmol) でエステル化して、HPLC (10% EtOAc/ヘキサン-75% EtOAc/ヘキサン) により精製することにより、標記化合物 1.65 g (52%) を得た。

FDMS:  $M^+$  = 363。

元素分析 ( $C_{19}H_{25}NO_4S$  として)

計算値: C 62.79; H 6.93; N 3.85; S 8.82。

実測値: C 62.81; H 6.81; N 4.01; S 8.90。

(c) 工程 (b) の生成物 (0.25 g, 0.69 mmol) を利用することを除いては、実施例 7 (c) の方法に従って、生成物の沈殿を pH = 3 で単離することにより、標記化合物 0.20 g (94%) を得た。

融点 > 240°C (分解)。

FDMS:  $M^+$  =。

元素分析 ( $C_{15}H_{17}NO_4S$  として)

計算値: C 58.62; H 5.57; N 4.56。

実測値: C 58.64; H 5.51; N 4.30。

実施例 141SR, 2SR, 4SR, 5RS, 6SR-2-アミノ-4-メチルピシクロ-[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸

(a) (1SR, 4SR, 5RS, 6SR)-2-オキソ-4-メチルピシクロ-[3.1.0]ヘキサ-6-カルボン酸エチル

0℃で、無水ジエチルエーテル(6ml)中のヨウ化銅(I)(1.25mmol)の溶液に、ジエチルエーテル中のメチルリチウム(1.6M)を加えた。その溶液を0℃で30分間攪拌した後、ジエチルエーテル(2ml)中の1SR, 5RS, 6SR-2-オキソピシクロ[3.1.0]ヘキセ-3-エン-6-カルボン酸エチル(0.84mmol)を滴加した。次いで、その混合物を0℃でもう1時間攪拌した後、それを飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチして、ジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させて、蒸発乾固した。フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサ-酢酸エチル 4:1)による粗製の生成物の精製により、標記化合物を無色の油状物質として得た。

収率: 76%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.1 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.5 (m, 1H, H4), 2.35-2.19 (m, 3H, H1, H3d, H5), 2.1 (t, 1H, H6), 1.65 (d, 1H, H3u), 1.19 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.10 (d, 3H, CH<sub>3</sub>)。

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 211.13, 170.16, 61.13, 40.45, 36.09, 34.96, 29.93, 26.92, 21.80, 14.03。IR (KBr): 2961, 1731, 1270, 1186 cm<sup>-1</sup>。

元素分析 (C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>として)

計算値: C 65.91; H 7.74。

実測値: C 65.39; H 7.60。

(b) (1SR, 2SR, 4SR, 5RS, 6SR)-および(1SR, 2RS, 4SR, 5RS, 6SR)-2-アミノ-2-シアノ-4-メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-カルボン酸エチルの混合物

アセトニトリル(50 ml)中のアルミナ(14 g, Merck, 90型のカラムクロマトグラフィー、中性、活性 I)および塩化アンモニウム(26 mmol)の不均質混合物を30分間超音波照射した。次いで、アセトニトリル(5 ml)中の工程(a)の生成物(2.19 mmol)の溶液を加えて、さらに2時間超音波処理した後、KCN 2.19 mmolを加えた。その混合物を一晩超音波処理した後、アルミナを濾過して取り除き、濾液を乾燥状態となるまで濃縮して、標記のジアステレオマーのアミノニトリルの混合物を得た。この混合物をさらに精製することなく次の工程で利用した。

(c) (1SR, 2SR, 4SR, 5RS, 6SR)-2-アセトアミド-2-シアノ-4-メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル

0℃で、無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中の工程(b)の生成物(1.25 mmol)の溶液に、エチルジイソプロピルアミン(1.37 mmol)を加えて、その結果得られた混合物を15分間攪拌した。次いで、塩化アセチル(1.37 mmol)を加えて、この混合物を周囲温度で5時間攪拌した後、それを水でクエンチして、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出した。合わせた有機抽出物を $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、蒸発させて、油状物質を得た。その結果得られた、アセチル化されたアミノニトリルの混合物を、230-400メッシュのシリカゲル(Merck)を使用する、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル1:1)により分離した。

収率: 30%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.15 (s, 1H, NH), 4.1 (q, 2H, J = 7.1 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.7 (dd, 1H, J = 2.8 Hz, H1), 2.55 (d, 1H, J = 15 Hz, H3u), 2.45 (m, 1H, H4), 2.15-1.95 (m, 5H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ , H6, H5), 1.55 (dd, 1H, J = 7.8 Hz, J = 15 H

z), 1.25 (m, 6H)。

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.16, 169.97, 121.09, 61.28, 55.05, 42.26, 34.94, 34.62, 34.29, 23.03, 22.04, 21.15, 14.25。

IR (KBr) : 3284, 2245, 1730, 1655  $\text{cm}^{-1}$ .

(d) 工程 (c) の生成物 (0.8 mmol) および 5N HCl 溶液 (10 ml) の混合物を還流下に一晚加熱した。その結果得られた溶液を蒸発乾固して、白色の固形物質を得た。10% ピリジン-水を溶離液として使用する、Dowex 50×8 50-100 メッシュでのイオン交換クロマトグラフィーの後、標記化合物を双性イオンとして単離した。

融点  $>300^{\circ}\text{C}$ 。

収率 : 31%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , Pyr)  $\delta$  : 2.2 (dd, 1H,  $J=3.1\text{ Hz}$ )、1.94 (m, 1H)、1.8-1.6 (m, 3H)、1.52 (t, 1H)、0.9 (d, 3H)。

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , Pyr)  $\delta$  : 176.86, 173.31, 64.90, 37.34, 32.26, 30.15, 23.13, 17.24。

IR (KBr) : 3428, 3234, 3103, 1676  $\text{cm}^{-1}$ 。

### 実施例 15

#### 1SR, 2SR, 4SR, 5RS, 6SR-2-アミノ-4-フェニルピシクロ-

#### [3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸

(a) (1SR, 4SR, 5RS, 6SR)-2-オキソ-4-フェニルピシクロ-[3.1.0]ヘキサ-6-カルボン酸エチル

シクロヘキサエーテル (12.5 mmol) 中のフェニルリチウム (1.8 m) を使用することを除いては、実施例 14 (a) の方法に従い、標記化合物を製造した。

収率 : 70%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.11-7.4 (m, 5H, Ph)、4.15 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ )、3.60 (d, 1H, H4)、2.65-2.48 (m, 3H, H1, H3 d, H5)、2.2 (t, 1H, H6)、2.10 (d, 1H, H3 u)、1.25 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ )。

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 210.76, 170.11, 140.45, 129.15, 127.28, 126.58, 61.58, 40.94, 40.56, 35.89, 35.85, 26.88, 14.28。



IR (KBr) : 3063, 3130, 1739, 1270, 1186  $\text{cm}^{-1}$ .

(b) (1SR, 2SR, 4SR, 5RS, 6SR) - および (1SR, 2RS, 4RS, 5RS, 6SR) - 2-アミノ-2-シアノ-4-フェニルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-カルボン酸エチルの混合物

工程 (a) の生成物を使用することを除いては、実施例 14 (b) の方法に従い、標記のジアステレオ異性体のアミノニトリルの混合物を製造した。この混合物をさらに精製することなく次の工程で使用した。

(c) (1SR, 2SR, 4RS, 5RS, 6SR) - 2-アセトアミド-2-シアノ-4-フェニルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-カルボン酸エチル

工程 (b) の生成物を使用することを除いては、実施例 14 (c) の方法に従い、標記化合物を製造した。

収率: 20%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.4–7.2 (m, 5H, Ph), 6.35 (s, 1H, NH), 4.2 (q, 2H,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.65 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ , H4), 2.9 (dd, 1H,  $J=2.8\text{Hz}$ ,  $J=6.1\text{Hz}$ , H1), 2.85 (d, 1H,  $J=15.0\text{Hz}$ , H3u), 2.4 (dd, 1H,  $J=3.3\text{Hz}$ ,  $J=6.1\text{Hz}$ , H5), 2.0 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.9 (dd, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=15.0\text{Hz}$ , H3d), 1.78 (t, 1H,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 1.29 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ )。

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 170.89, 170.34, 142.25, 128.56, 127.12, 127.06, 119.66, 61.20, 55.08, 44.84, 43.22, 35.68, 32.59, 22.66, 22.01, 14.06。  
IR (KBr) : 3317, 2260, 1727, 1880, 1299, 1184  $\text{cm}^{-1}$ 。

(d) 工程 (c) の生成物を使用することを除いては、実施例 14 (d) の方法に従い、標記化合物を白色の固形物質で製造した。

収率: 67%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , Pyr)  $\delta$ : 7.05–6.8 (m, 5H, Ph), 2.95 (d,

1 H,  $J = 8.2$  Hz, H4), 2.29 (dd, 1 H,  $J = 3.0$  Hz,  $J = 6.1$  Hz, H1), 2.1 (d, 1 H,  $J = 14.3$  Hz, H3u), 1.7 (dd, 1 H,  $J = 2.8$  Hz,  $J = 6.1$  Hz, H5), 1.52 (m, 1 H, H3d), 1.45 (t, 1 H,  $J = 2.8$  Hz, H6)。

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , Pyr)  $\delta$ : 180.95, 180.30, 144.11, 126.77, 125.87, 124.38, 65.27, 44.07, 42.77, 34.97, 31.07, 24.32。

IR (KBr): 3445, 3196  $\text{cm}^{-1}$ 。

### 実施例 16

#### (1SR, 2SR, 4SR, 5RS, 6SR)-2-アミノ-4-ベンジルピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

(a) (1SR, 4SR, 5RS, 6SR)-2-オキソ-4-ベンジルピシクロ-[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル

-30℃で、無水ジエチルエーテル (14 ml) 中の  $\text{CuBr} \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$  (12 mmol) の攪拌したスラリーに、ジエチルエーテル (24 mmol) 中の塩化ベンジルマグネシウム (1M) を滴加した。その混合物を15分間攪拌した後、無水THF (7 ml) 中の1SR, 5RS, 6SR-2-オキソピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル (4.8 mmol) および塩化トリメチルシリル (9.6 mmol) の混合物を徐々に加えた。その溶液を-30℃で30分間激しく攪拌した後、それを飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチして、ジエチルエーテルで抽出した。合わせた抽出物を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、蒸発乾固して、油状物質を得、これをカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 4:1) により精製して、標記化合物を無色の油状物質として得た。

収率: 50%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.39-7.15 (m, 5 H, Ph), 4.10 (q, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.80-2.61 (m, 3 H), 2.4 (m, 1 H), 2.30 (m, 1 H), 2.15 (dd, 1 H), 2.05 (t, 1 H), 1.85 (d, 1 H), 1.2 (t, 3 H)。

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 210.87, 170.22, 138.45, 129.10, 128.63, 126.58, 61.33, 41.95, 38.48, 37.01, 35.13, 34.04, 26.86, 14.12。

(b) (1SR, 2SR, 4SR, 5RS, 6SR)-および(1SR, 2RS, 4RS, 5RS, 6SR)-2-アミノ-2-シアノ-4-ベンジルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-カルボン酸エチルの混合物

工程(a)の生成物を使用することを除いては、実施例14(b)の方法に従い、標記のジアステレオ異性体のアミノニトリルの混合物を製造した。この混合物をさらに精製することなく次の工程で使用した。

(c) (1SR, 2SR, 4SR, 5RS, 6SR)-2-アセトアミド-2-シアノ-4-ベンジルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-カルボン酸エチル

工程(b)の生成物を使用することを除いては、実施例14(c)の方法に従い、標記化合物を製造した。

収率: 20%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.35-7.20(m, 5H, Ph), 6.69(s, 1H, NH), 4.1(q, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.90(m, 2H), 2.80(dd, 1H,  $J=3.0\text{Hz}$ ,  $J=6.2\text{Hz}$ , H1), 2.55(m, 2H), 2.05(dd, 1H), 1.90(s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1.65(t, 1H), 1.45(dd, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ,  $J=14.9\text{Hz}$ , H3d), 1.23(t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ )

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.25, 170.39, 139.29, 129.21, 128.77, 126.59, 120.87, 61.30, 54.88, 42.20, 40.83, 39.16, 34.48, 32.50, 22.93, 21.88, 14.22。

IR (KBr): 3316, 2240, 1726, 1659, 1294, 1185  $\text{cm}^{-1}$ 。

(d) 工程(c)の生成物を使用することを除いては、実施例14(d)の方法に従い、標記化合物を白色の固形物質として製造した。

収率：47%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , Pyr)  $\delta$  : 7.30–7.05 (m, 5H, Ph)、2.93 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ )、2.65 (m, 1H)、2.3 (m, 1H)、2.29–2.15 (m, 2H)、1.9 (m, 1H)、1.8 (dd, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=14.7$  Hz)。

Hz)。

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , Pyr)  $\delta$  : 178.00、174.00、139.57、127.87、126.98、124.41、64.58、39.91、36.77、34.23、30.31、30.17、22.87。

IR (KBr) : 3419、3123、1684  $\text{cm}^{-1}$ 。

#### 実施例 17

1SR, 2SR, 4SR, 5RS, 6SR-2-アミノ-4-(4-

フルオロフェニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

(a) (1SR, 4SR, 5RS, 6SR)-2-オキソ-4-(4-フルオロフェニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル

THF (24 mmol) 中の p-臭化フルオロフェニルマグネシウムを使用すること  
を除いては、実施例 16 (a) の方法に従い、標記化合物を製造した。

収率：50%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.05–6.80 (m, 4H, Ph)、4.00 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ )、3.48 (d, 1H, H4)、2.50–2.35 (m, 3H, H1, H3d, H5)、2.08 (t, 1H, H6)、1.95 (d, 1H, H3u)、1.1 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ )。

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 210.70、169.86、159.81、140.07、140.03、127.99、127.87、116.15–115.54、61.49、41.07、39.85、35.60、26.69、14.08。

元素分析 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{F}$  として)

計算値：C 68.68；H 5.76。

実測値：C 68.44；H 5.72。

(b) (1SR, 2SR, 4SR, 5RS, 6SR) - および (1SR, 2RS, 4SR, 5RS, 6SR) - 2-アミノ-2-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチルの混合物

工程(a)の生成物を使用することを除いては、実施例14(b)の方法に従い、標記のジアステレオマーのアミノニトリルの混合物を製造した。この混合物をさらに精製することなく次の工程で使用した。

(c) (1SR, 2SR, 4RS, 5RS, 6SR) - 2-アセトアミド-2-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル

工程(b)の生成物を使用することを除いては、実施例14(c)の方法に従い、標記化合物を製造した。

収率: 30%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.38–7.30 (m, 2H, Ph), 7.1 (t, 2H, Ph), 6.35 (s, 1H, NH), 4.15 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.6 (d, 1H,  $J=8.5\text{ Hz}$ , H4), 2.98 (dd, 1H,  $J=2.8\text{ Hz}$ ,  $J=6.0\text{ Hz}$ , H1), 2.81 (d, 1H,  $J=15.0\text{ Hz}$ , H3u), 2.38 (dd, 1H,  $J=3.3\text{ Hz}$ ,  $J=6.09\text{ Hz}$ , H5), 2.0 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1.9 (dd, 1H,  $J=8.5\text{ Hz}$ ,  $J=15.04\text{ Hz}$ , H6), 1.3 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ )。

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 170.81, 170.11, 164.0, 138.10, 128.95, 115.80, 119.63, 61.51, 55.26, 44.53, 43.72, 35.81, 32.61, 22.98, 22.20, 14.27。  
IR (KBr): 3433, 2245, 1726, 1646  $\text{cm}^{-1}$ 。

(d) 工程(c)の生成物を使用することを除いては、実施例14(d)の方法に従い、標記化合物を白色の固形物質として製造した。

融点  $>300^\circ\text{C}$ 。

収率: 42%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , Pyr)  $\delta$ : 7.1–6.9 (m, 2H, Ar), 6.65 (t,

2 H, Ar), 3.1 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 2.45 (m, 1H), 2.25 - 1.95 (m, 3H), 1.7 (m, 1H)。

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , Pyr)  $\delta$ : 181.99, 181.56, 162.86, 158.08, 140.94-140.88, 128.47-128.31, 114.47-114.05, 66.09, 44.04, 43.36, 35.67, 31.86, 24.97。

IR (KBr): 3420, 3163, 2921, 1740, 1715  $\text{cm}^{-1}$ 。

### 実施例 18

1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-(3-フルオロフェニルスルフィニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-

### ジカルボン酸

(a) 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アセチルアミノ-4-((3-フルオロフェニル)チオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチル

0℃で、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35 ml) 中の実施例 10 (b) の生成物 (1.38 g, 3.76 mmol) の溶液を、ジイソプロピルエチルアミン (1.46 g, 11.3 mmol)、次いで、塩化アセチル (0.59 g, 7.50 mmol) で連続的に処理した。その結果得られた反応混合物を周囲温度まで温めて、その反応が TLC により完了となるまで攪拌した。その反応混合物を  $\text{Et}_2\text{O}$  と 1N HCl との間で分配して、生成物を  $\text{Et}_2\text{O}$  で抽出した。有機相を全て合わせ、ブラインで洗浄して、乾燥させた ( $\text{MgSO}_4$ )。その混合物をクロマトグラフィー (10%  $\text{EtOAc}$ /ヘキサン-50%  $\text{EtOAc}$ /ヘキサン) にかけて、標記化合物 1.41 g (3.44 mmol, 92%) を得た。

FDMS:  $M^+ = 409$ 。

元素分析 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FNO}_5\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として)

計算値: C 57.40; H 6.02; N 3.35; S 7.66。

実測値: C 57.29; H 6.09; N 3.25; S 11.11。

(b) 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アセチルアミノ-4-((3-

フルオロフェニル)スルフィニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカル  
ボン酸ジエチル

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) 中の工程 (a) の生成物 (0.31 g, 0.76 mmol) の-78℃の溶液に、*m*-CPBA (0.24 g, 0.76 mmol) を一度に加えて、その結果得られた反応混合物を-78℃で4時間攪拌した。その反応混合物を1N NaOHと $\text{Et}_2\text{O}$ との間で分配した。生成物を $\text{Et}_2\text{O}$ で抽出し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させて、油状物質となるまで濃縮し、これをPCTLCクロマトグラフィー(10%  $\text{EtOAc}$ /ヘキサン-100%  $\text{EtOAc}$ )により精製して、標記化合物0.27 g (0.63 mmol, 84%)を得た。

FDMS:  $M^+ = 425$ 。

元素分析 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FNO}_5\text{S}$  として)

計算値: C 56.46; H 5.69; N 3.29; S 7.54。

実測値: C 56.70; H 5.72; N 3.41; S 7.30。

(c) 2N HCl (25 ml) 中の工程 (b) の生成物 (0.21 g, 0.49 mmol) の溶液を還流下に一晚温めた。その反応混合物を乾燥状態となるまで濃縮した後、 $\text{H}_2\text{O}$ 中で再構築した。生成物をpH=2でDowex (商標) 50×8-100 陽イオン交換樹脂に適用し、5% ピリジン/ $\text{H}_2\text{O}$ で溶出して、標記化合物1.45 g (0.39 mmol, 76%)を得た。

融点 > 250℃ (分解)。

FDMS:  $M^+ + 1 = 328$ 。

元素分析 ( $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S} \cdot 1.1 \text{H}_2\text{O}$  として)

計算値: C 48.44; H 4.70; N 4.03。

実測値: C 48.15; H 4.38; S 3.98。

#### 実施例 19

1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-(2-  
メトキシフェニルスルホニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-

#### ジカルボン酸

(a) 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノアセチル-4-((2-

メトキシフェニル)チオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸ジエチル

実施例7 (b) の生成物(0.60 g, 1.58 mmol)、 $i\text{-Pr}_2\text{Et}$ (0.60 g, 4.5 mmol)、および塩化アセチル(0.24 g, 3.0 mmol、を利用することを除いては、実施例18 (a) の方法に従い、続いて、HPLC(10%  $\text{EtOAc}/$ ヘキサ-90%  $\text{EtOAc}/$ ヘキサ)により精製することにより、標記化合物0.58 g(1.38 mmol, 87%)を得た。

FDMS:  $M^+ = 421$ 。

元素分析 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S} - 0.2\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値: C 59.33; H 6.50; N 3.29; S 7.54。

実測値: C 59.69; H 6.72; N 3.44; S 7.24。

(b) 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノアセチル-4-((2-メトキシフェニル)スルホニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸ジエチル

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30 ml)中、0℃で、工程(a)の生成物(0.48 g, 1.14 mmol)およびm-CPBA(0.78 g, 2.5 mmol)を混合して、その反応混合物を一晩攪拌しながら室温まで温めた。その反応混合物を1N NaOHと $\text{Et}_2\text{O}$ との間で

分配し、生成物を $\text{Et}_2\text{O}$ で抽出し、ブラインで洗浄して、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させた。乾燥状態となるまで濃縮した後、生成物をPC-TLC(10%  $\text{EtOAc}/$ ヘキサ-67%  $\text{EtOAc}/$ ヘキサ)により精製して、標記化合物0.44 g(0.97 mmol, 85%)を得た。

FDMS:  $M^+ + 1 = 454$ 。

元素分析 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_8\text{S} - 0.25\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値: C 55.07; H 6.05; N 3.06; S 7.00。

実測値: C 55.12; H 6.09; N 2.91; S 6.82。

(c) 2N HCl(25 ml)中の工程(b)の生成物(0.36 g, 0.79 mmol)の溶液を還流下に72時間温めた。その反応混合物を乾燥状態となるまで濃縮した後、 $\text{H}_2\text{O}$ 中で再構築した。NaOHを加えることにより、そのpHを14に調節



し、固形物質を濾過して、捨てた。3N HClを加えることにより、濾液のpHを3に調節して、沈殿した生成物を濾過し、続いて、減圧下に80℃で一晩乾燥させることにより単離して、標記化合物0.17g(0.48mmol, 61%)を得た。

融点 >270℃。

FDMS:  $M^+ + 1 = 356$ 。

元素分析 ( $C_{15}H_{17}NO_7S - 0.25H_2O$ として)

計算値: C 50.06; H 4.90; N 3.89。

実測値: C 50.06; H 4.79; S 3.93。

#### 実施例20

1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-(2-フルオロフェニルスルフィニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-

#### ジカルボン酸

(a) 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノアセチル-4-((2-フルオロフェニル)チオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチル

実施例12(c)の生成物(1.25g, 3.44mmol)、 $iPr_2NEt$ (1.33g、10.3mmol)、および塩化アセチル(0.41g、5.16mmol)を利用することを除いては、実施例18(b)の方法に従い、続いて、HPLC(10% EtOAc/ヘキサン-90% EtOAc/ヘキサン)により精製することにより、標記化合物1.17g(2.86mmol, 92%)を得た。

FDMS:  $M^+ = 409$ 。

元素分析 ( $C_{20}H_{24}FNO_5S$ として)

計算値: C 58.67; H 5.91; N 3.42; S 7.83。

実測値: C 58.40; H 6.01; N 3.22; S 7.55。

(b) 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノアセチル-4-((2-フルオロフェニル)スルフィニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチル

工程 (a) の生成物 (0.30 g, 0.73 mmol) および *m*-CPBA (0.28 g, 0.88 mmol) を利用することを除いては、実施例 18 (b) の方法に従い、続いて、PC-TLC (10% EtOAc/ヘキサン-67% EtOAc/ヘキサン) により精製することにより、標記化合物 0.24 g (0.56 mmol, 77%) を得た。

FDMS:  $M^+ = 425$ 。

元素分析 ( $C_{20}H_{24}FNO_6S$  として)

計算値: C 56.46; H 5.69; N 3.29; S 7.54。

実測値: C 56.27; H 5.67; N 3.06; S 7.44。

(c) 工程 (b) の生成物 (0.16 g, 0.38 mmol) および 2N HCl (25 ml) を利用することを除いては、実施例 19 (c) の方法に従い、続いて、生成物を溶液 (pH=3) から沈殿させることにより、標記化合物を製造して、標記化合物 0.08 g (0.24 mmol, 64%) を得た。

融点  $>250^\circ\text{C}$  (分解)。

FDMS:  $M^+ + 1 = 328$ 。

元素分析 ( $C_{14}H_{15}NO_5S \cdot 0.5H_2O$  として)

計算値: C 50.00; H 4.50; N 4.16。

実測値: C 49.80; H 4.23; S 4.05。

### 実施例 21

1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-(2-フルオロフェニルスルホニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-

### ジカルボン酸

(a) 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノアセチル-4-((2-フルオロフェニル)スルホニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチル

20 (a) の生成物 (0.79 g, 1.93 mmol) および *m*-CPBA (1.33 g, 4.24 mmol) を利用することを除いては、実施例 19 (b) の方法に従い、続いて、PC-TLC (50% EtOAc/ヘキサン-100% EtOAc) により精

製することにより、標記化合物 0.73 g (1.66 mmol, 86%) を得た。

FDMS:  $M^+ + 1 = 442$ 。

元素分析 ( $C_{20}H_{24}FNO_7S$  として)

計算値: C 64.41; H 5.48; N 3.17; S 7.26。

実測値: C 64.29; H 5.64; N 3.18; S 7.02。

(b) 工程 (a) の生成物 (0.60 g, 1.36 mmol) および 2N HCl (25 ml) を利用することを除いては、実施例 19 (c) の方法に従い、続いて、生成物を pH=3 で沈殿させることにより、標記化合物を製造して、標記化合物 0.37 g (1.10 mmol, 79%) を得た。

融点  $> 275^\circ\text{C}$ 。

FDMS:  $M^+ + 1 = 344$ 。

元素分析 ( $C_{14}H_{14}FNO_6S$  として)

計算値: C 48.98; H 4.11; N 4.08。

実測値: C 48.70; H 4.15; S 4.01。

#### 実施例 22

1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-(2-  
メチルフェニルスルホニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2,6-  
ジカルボン酸

(a) 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノアセチル-4-((2-メチルフェニル)チオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸ジエチル

実施例 9 (b) の生成物 (2.0 g, 5.5 mmol),  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (2.13 g, 16.5 mmol), および塩化アセチル (0.66 g, 8.3 mmol) を利用することを除いては、実施例 18 (b) の方法に従い、続いて、HPLC (10% EtOAc/ヘキサ-50% EtOAc/ヘキサン) により精製することにより、標記化合物 2.06 g (5.1 mmol, 92%) を得た。

FDMS:  $M^+ = 405$ 。

元素分析 ( $C_{21}H_{27}NO_5S$ として)

計算値: C 62.20; H 6.71; N 3.45; S 7.91.

実測値: C 62.48; H 7.01; N 3.53; S 7.57.

(b) 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノアセチル-4-((2-メチルフェニル)スルホニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチル

工程 (a) の生成物 (1.14 g, 2.81 mmol) および m-CPBA (2.21 g, 7.0 mmol) を利用することを除いては、実施例 19 (b) の方法に従い、続いて、分取 HPLC (10% EtOAc/ヘキサン-50% EtOAc/ヘキサン) により精製することにより、標記化合物 1.20 g (2.74 mmol, 8%) を得た。

FDMS:  $M^+ = 437$ .

元素分析 ( $C_{21}H_{27}NO_7S$ として)

計算値: C 57.65; H 6.22; N 3.20; S 7.33.

実測値: C 57.54; H 6.23; N 3.14; S 7.06.

(c) 工程 (b) の生成物 (1.05 g, 2.4 mmol) および 2N HCl (30 ml) を利用することを除いては、実施例 19 (c) の方法に従い、続いて、生成物を  $pH=3$  で沈殿させることにより、標記化合物を製造して、標記化合物 0.71 g (2.1 mmol, 88%) を得た。

融点  $> 275^\circ C$ .

FDMS:  $M^+ + 1 = 340$ .

元素分析 ( $C_{15}H_{17}NO_6S$ として)

計算値: C 53.09; H 5.05; N 4.13.

実測値: C 53.21; H 5.12; S 4.17.

### 実施例 23

1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-(4-メチルフェニルスルホニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

(a) 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノアセチル-4-((4-

メチルフェニル)チオ)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチル

実施例13 (b) の生成物(1.25 g, 3.44 mmol)、 $iPr_2NEt$ (1.33 g、10.3 mmol)、および塩化アセチル(0.41 g, 5.16 mmol)を利用することを除いては、実施例18 (a) の方法に従い、続いて、分取HPLC(10% EtOAc/ヘキサン-90% EtOAc/ヘキサン)により精製することにより、標記化合物1.37 g(3.38 mmol、98%)を得た。

FDMS:  $M^+ = 405$ 。

元素分析 ( $C_{21}H_{27}NO_5S$  として)

計算値: C 62.20; H 6.71; N 3.45; S 7.91。

実測値: C 62.20; H 6.90; N 3.34; S 8.02。

(b) 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノアセチル-4-((4-メチルフェニル)スルホニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチル

工程 (a) の生成物(0.86 g, 2.12 mmol)およびm-CPBA(1.66 g, 5.3 mmol)を利用することを除いては、実施例19 (b) の方法に従い、続いて、分取HPLC(10% EtOAc/ヘキサン-50% EtOAc/ヘキサン)により精製することにより、標記化合物0.90 g(2.06 mmol、97%)を得た。

FDMS:  $M^+ = 437$ 。

元素分析 ( $C_{21}H_{27}NO_7S$  として)

計算値: C 57.65; H 6.22; N 3.20; S 7.33。

実測値: C 57.54; H 6.37; N 3.22; S 7.15。

(c) 工程 (b) の生成物(0.76 g, 1.74 mmol)および2N HCl(30 ml)を利用することを除いては、実施例19 (c) の方法に従い、続いて、生成物をpH=3で沈殿させることにより、標記化合物を製造して、標記化合物0.71 g(2.1 mmol、88%)を得た。

融点  $> 270^\circ C$ 。

FDMS:  $M^+ + 1 = 340$ 。

元素分析 ( $C_{15}H_{17}NO_6S$ として)

計算値 : C 53.09 ; H 5.05 ; N 4.13.

実測値 : C 53.00 ; H 4.94 ; S 4.07.

#### 実施例 2.4

1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-((3-

メチルフェニル)チオ)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

(a) 1SR, 4RS, 5SR, 6SR-2-オキソ-4-((3-メチルフェニル)チオ)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル

実施例 1 (a) の生成物 3.32 g (20 mmol) および m-チオクレゾール 2.48 g (20 mmol) を利用することを除いては、実施例 1 (b) の方法に従った。石油エーテルでのトリチュレーションにより、標記化合物 5.25 g (18.1 mmol, 90%) を得た。

融点 : 63-65°C.

FDMS :  $M^+$  = 290.

元素分析 ( $C_{16}H_{18}O_3S$ として)

計算値 : C 66.18 ; H 6.25 ; S 11.04.

実測値 : C 65.94 ; H 6.28 ; S 11.24.

(b) 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-((3-メチルフェニル)チオ)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチル

工程 (a) の生成物 (4.30 g, 14.8 mmol)、 $(NH_4)_2O_3$  (3.47 g, 4.4 mmol)、および KCN (1.45 g, 22.2 mmol) を利用することを除いては、実施例 8 (b) の方法に従い、NaOH (4.00 g, 100.0 mmol) で加水分解して、 $SOCl_2$  (17.60 g, 148.0 mmol) でエステル化した。HPLC (10% EtOAc/ヘキサン-90% EtOAc/ヘキサン) による精製により、標記化合物 2.41 g (45%) を得た。

FDMS :  $M^+$  = 363.

元素分析 ( $C_{19}H_{25}NO_4S-0.25H_2O$ として)

計算値 : C 62.02 ; H 6.99 ; N 3.81 ; S 8.71.

実測値 : C 62.11 ; H 6.85 ; N 3.75 ; S 8.49.

(c) 工程 (b) の生成物 (1.20 g、3.30 mmol) を利用することを除いては、実施例 7 (c) の方法により、標記化合物を製造した。生成物を pH=3 の沈殿により単離して、標記化合物 0.90 g (2.9 mmol、89%) を得た。

融点 >250℃。

FDMS :  $M^+$  = 307。

元素分析 ( $C_{15}H_{17}NO_4S$  として)

計算値 : C 58.62 ; H 5.57 ; N 4.56 ; S 10.43。

実測値 : C 58.45 ; H 5.38 ; N 4.76 ; S 10.42。

### 実施例 25

1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-(2-

フェニルエチルチオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

(a) 1SR, 4RS, 5SR, 6SR-2-オキソ-4-(2-フェニルエチルチオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル

実施例 1 (a) の生成物 3.32 g (20 mmol) およびフェネチルメルカプタン 3.03 g (22.2 mmol) を利用することを除いては、実施例 1 (b) の方法に従った。ヘキサン/EtOAc からの結晶化により、標記化合物 3.86 g (12.7 mmol、63%) を得た。

融点 : 53-55℃。

FDMS :  $M^+$  = 304。

元素分析 ( $C_{17}H_{20}O_3S$  として)

計算値 : C 67.08 ; H 6.62 ; S 10.53。

実測値 : C 67.33 ; H 6.49 ; S 11.08。

(b) 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-(2-フェニルエチルチオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチル

工程 (a) の生成物 (3.70 g、12.2 mmol)、 $(NH_4)_2CO_3$  (2.85 g、36.5 mmol)、および KCN (1.19 g、18.3 mmol) を利用することを除いては、実施例 8 (b) の方法に従い、NaOH (5.00 g、1250 mmol) で加水分

解して、 $\text{SOCl}_2$  (14.52 g、132.0 mmol) でエステル化した。HPLC (10% EtOAc/ヘキサン-90% EtOAc/ヘキサン) による精製により、標記化合物 1.09 g (2.90 mmol、24%) を得た。

FDMS:  $M^+$  = 377。

元素分析 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S} - 0.5\text{H}_2\text{O}$  として)

計算値: C 62.15; H 7.30; N 3.62; S 8.30。

実測値: C 62.41; H 6.95; N 3.45; S 7.85。

(c) 工程 (b) の生成物 (0.54 g、1.68 mmol) を利用することを除いては、実施例 7 (c) の方法により、標記化合物を製造した。生成物を pH=3 の沈殿により単離して、標記化合物 0.42 g (1.3 mmol、78%) を得た。

融点 > 275℃。

FDMS:  $M^+$  = 321。

元素分析 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$  として)

計算値: C 59.79; H 5.96; N 4.36; S 9.98。

実測値: C 60.03; H 6.04; N 4.50; S 9.94。

#### 実施例 26

1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-(2-フェニルエチルスルホニル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-

#### ジカルボン酸

(a) 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノアセチル-4-(2-フェニルエチルチオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチル

実施例 25 (b) の生成物 (0.32 g、0.85 mmol)、 $\text{iPr}_2\text{NEt}$  (0.22 g、1.7 mmol)、および塩化アセチル (0.10 g、1.3 mmol) を利用することを除いては、実施例 18 (a) の方法に従い、続いて、PC-TLC (10% EtOAc/ヘキサン-50% EtOAc/ヘキサン) により精製することにより、標記化合物 0.26 g (0.62 mmol、73%) を得た。

FDMS:  $M^+$  = 419。



元素分析 ( $C_{21}H_{21}NO_5S - 1.0H_2O$ として)

計算値: C 60.39; H 7.14; N 3.20; S 7.33.

実測値: C 60.28; H 6.80; N 3.25; S 7.14.

(b) 実施例 19 (b) [工程 (a) の生成物 (0.12 g, 0.29 mmol) および m-CPBA (0.22 g, 0.73 mmol) を利用する] および 19 (c) の方法に引き続いて従わせることにより、標記化合物を工程 (a) の生成物から二工程で製造した。pH=3 での沈殿による生成物の単離により、標記化合物 0.04 g (0.12 mmol, 40%) を得た。

融点 > 245°C (分解)。

FDMS:  $M^+ + 1 = 354$ 。

元素分析 ( $C_{16}H_{19}NO_6S$ として)

計算値: C 54.38; H 5.42; N 3.96; S 9.07.

実測値: C 54.13; H 5.52; N 3.99; S 8.92.

#### 実施例 27

1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-(2-

フェニルプロピルチオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

(a) 1SR, 4RS, 5SR, 6SR-2-オキソ-4-(2-フェニルプロピルチオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル

実施例 1 (a) の生成物 3.32 g (20 mmol) およびフェンプロピルメルカプタン 3.34 g (22.2 mmol) を利用することを除いては、実施例 1 (b) の方法に従った。石油エーテル/ $Et_2O$ からの結晶化により、標記化合物 4.36 g (13.7 mmol, 68%) を得た。

融点: 60-62°C。

FDMS:  $M^+ = 318$ 。

元素分析 ( $C_{18}H_{22}O_3S$ として)

計算値: C 67.89; H 6.96; S 10.07.

実測値: C 67.77; H 7.14; S 10.42.

(b) 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-(2-フェニル

プロピルチオ)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチル

工程 (a) の生成物(4.20 g, 13.2 mmol)、 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (3.12 g, 39.6 mmol)、および KCN(1.30 g, 19.8 mmol)を利用することを除いては、実施例 8 (b) の方法に従い、NaOH(5.00 g, 125.0 mmol)で加水分解して、 $\text{SOCl}_2$ (15.70 g, 132.0 mmol)でエステル化した。分取 HPLC(10% EtOAc/ヘキサン-90% EtOAc/ヘキサン)による精製により、標記化合物 0.76 g(1.90 mmol, 15%)を得た。

FDMS:  $M^+$  = 391。

元素分析 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S} - 0.25\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値: C 63.69; H 7.51; N 3.54; S 8.10。

実測値: C 63.73; H 7.49; N 3.77; S 8.15。

(c) 工程 (b) の生成物(0.27 g, 0.69 mmol)を利用することを除いては、実施例 7 (c) の方法に従い、標記化合物を製造した。生成物を pH = 3 の沈殿により単離して、標記化合物 0.21 g(0.63 mmol, 91%)を得た。

融点 >260°C (分解)。

FDMS:  $M^+$  = 335。

元素分析 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ として)

計算値: C 60.87; H 6.31; N 4.18; S 9.56。

実測値: C 60.84; H 6.18; N 4.47; S 9.59。

### 実施例 28

#### 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-((3-

メトキシフェニル)チオ)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

(a) 1SR, 4RS, 5SR, 6SR-2-オキソ-4-((3-メトキシフェニル)チオ)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル

実施例 1 (a) の生成物 3.32 g(20 mmol)および 3-メトキシベンゼンチオール 2.80 g(20 mmol)を利用することを除いては、実施例 1 (b) の方法に従った。石油エーテルでのトリチュレーションにより、標記化合物 5.30 g(17.3 mmol, 87%)を得た。

融点: 54-57℃。

FDMS:  $M^+ = 306$ 。

元素分析 ( $C_{16}H_{18}O_4S$ として)

計算値: C 62.72; H 5.92; S 10.46。

実測値: C 62.96; H 5.96; S 10.48。

(b) 1SR, 2RS, 4SR, 5SR, 6SR-2-アミノ-4-((3-メトキシフェニル)チオ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチル

工程 (a) の生成物 (5.15 g, 16.8 mmol),  $(NH_4)_2CO_3$  (3.93 g, 50.4 mmol), および KCN (1.64 g, 25.2 mmol) を利用することを除いては、実施例 8 (b) の方法に従い、NaOH (4.00 g, 100.0 mmol) で加水分解して、 $SOCl_2$  (20.0 g, 168.0 mmol) でエステル化した。HPLC (10% EtOAc/ヘキサン-25% EtOAc/ヘキサン) による精製により、標記化合物 0.97 g (2.56 mmol, 15%) を得た。

FDMS:  $M^+ + 1 = 380$ 。

元素分析 ( $C_{19}H_{25}NO_5S - 0.33H_2O$ として)

計算値: C 59.21; H 6.71; N 3.63; S 8.32。

実測値: C 59.31; H 6.47; N 4.17; S 7.75。

(c) 工程 (b) の生成物 (0.50 g, 1.32 mmol) を利用することを除いては、実施例 7 (c) の方法に従い、標記化合物を製造した。生成物を pH = 3 の沈殿により単離して、標記化合物 0.31 g (1.25 mmol, 95%) を得た。

融点 > 270℃。

FDMS:  $M^+ = 323$ 。

元素分析 ( $C_{15}H_{17}NO_5S$ として)

計算値: C 55.71; H 5.30; N 4.33; S 9.91。

実測値: C 55.64; H 5.14; N 4.38; S 9.82。

#### 実施例 29

1SR, 2SR, 4RS, 5RS, 6SR-2-アミノ-4-

フェニルビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

(a) 1SR, 5RS, 6SR-4-フェニル-2-オキソビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-エンカルボン酸エチル

無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (18 ml) 中の4-フェニル-2-オキソビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル(実施例15 (a)に記載したように製造した) (4.37 mmol) およびトリエチルアミン (26.5 mmol) の0℃の溶液に、ヨードトリメチルシラン (5 g, 25 mmol) を滴加した。その結果得られた反応混合物を周囲温度まで温めて、6時間攪拌した。その反応混合物を水性 $\text{NaHCO}_3$ およびブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させて、減圧下に濃縮した。その結果得られた油状物質を、シリカゲルの短いカラムを通してパーコレートして( $\text{EtOAc}$ /ヘキサン 1:4)、油状物質を得、これをさらに精製することなく使用した。生成物を無水 $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 ml) 中で再構築し、 $\text{Pd}(\text{AcO})_2$  (1.1 g, 4.9 mmol) で一度に処理して、周囲温度で1時間攪拌した。その反応混合物をエーテルで希釈して、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を減圧下に濃縮して、粗製の生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )により精製した。

収率: 54%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.65 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 5.99 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.22 (m, 3H) ppm。

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 202.5, 171.1, 168.5, 131.7, 129.2, 127.0, 121.4, 61.6, 58.6, 43.9, 31.2, 28.6, 14.2 ppm。

(b) 1SR, 4RS, 5RS, 6SR-2-オキソ-4-フェニルビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル

$\text{EtOH}$  (150 ml) 中の工程 (a) の生成物 (2.31 mmol) の溶液に、炭素に担持させた $\text{Pd}$  (10%) 110 mgを加えた。その反応を水素 (20 psi) 下に室温で45分間進行させた。セライトを通しての触媒の濾過により、標記化合物を得、この精製を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル 4:1)により

達成した。

収率：76%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.39–7.24 (m, 2H)、7.28–7.24 (m, 3H)、4.14 (m, 2H)、3.89 (m, 1H)、2.84 (m, 1H)、2.55 (m, 1H)、2.42 (m, 1H)、2.20 (m, 1H)、2.13 (m, 1H)、1.24 (m, 3H) ppm。

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 209.3、170.2、140.7、128.8、127.0、126.8、61.4、39.1、38.3、36.3、32.7、24.8、14.1 ppm。

元素分析 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ として)

計算値：C 73.75；H 6.60。

実測値：C 73.66；H 6.27。

(c) 1SR, 2SR, 4SR, 5RS, 6SR-および1SR, 2RS, 4SR, 5RS, 6SR-2-アミノ-2-シアノ-4-フェニルピシクロ-[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチルの混合物

工程 (b) の生成物を使用することを除いては、実施例 14 (b) の方法に従い、標記のジアステレオ異性体のアミノニトリルの混合物を製造した。この混合物をさらに精製することなく使用した。

(d) 1SR, 2SR, 4SR, 5RS, 6SR-2-アセトアミド-2-シアノ-4-フェニルピシクロ-[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル

工程 (c) の生成物を使用することを除いては、実施例 14 (c) の方法に

従い、標記化合物を製造した。

収率：34%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.37–7.23 (m, 5H)、6.28 (s, 1H)、4.14 (q, 2H)、3.91 (m, 1H)、3.11 (m, 1H)、2.76 (m, 1H)、2.42 (m, 1H)、1.96 (m, 1H)、1.41 (m, 1H)、1.27 (t, 3H) ppm。

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.1、170.6、139.3、128.6、

127.1、126.7、119.4、61.2、55.5、42.0、39.5、32.6、30.3、22.7、19.0、14.0 ppm。

(e) 工程 (d) の生成物を使用することを除いては、実施例 14 (d) の方法に従い、標記化合物を白色の固形物質として製造した。

収率：62%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , KOD)  $\delta$  : 7.95–7.84 (m, 5H), 4.27 (s, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.26 (s, 1H), 1.73 (s, 1H) ppm。

### 実施例 30

#### 1SR, 2SR, 4RS, 5RS, 6SR-2-アミノ-4-ベンジルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸

(a) 1SR, 5RS, 6SR-4-ベンジル-2-オキソピシクロ-[3.1.0]ヘキセ-3-エン-6-カルボン酸エチル

4-ベンジル-2-オキソピシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-カルボン酸エチル(実施例 16 (a) に記載したように製造した)を出発物質として使用することを除いては、実施例 1 (a) の方法に従い、標記化合物を製造した。

収率：48%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.31–7.11 (m, 5H), 5.27 (s, 1H)

4.05 (q, 2H), 3.69 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.19 (t, 3H) ppm。

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 202.7, 177.1, 168.2, 136.3, 129.1, 129.0, 127.3, 124.6, 61.4, 44.7, 39.3, 31.3, 30.4, 14.2 ppm。

(b) 1SR, 4RS, 5RS, 6SR-2-オキソ-4-ベンジルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-カルボン酸エチル

工程 (a) の生成物を使用することを除いては、実施例 1 (b) の方法に従い、標記化合物を製造した。

収率：82%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.28、7.10 (m, 5H)、4.12 (m, 2H)、2.75 (m, 3H)、2.33 (m, 1H)、2.26 (m, 1H)、2.09 (m, 2H)、1.71 (m, 1H)、1.23 (m, 3H) ppm。

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 210.0、170.2、138.9、128.54、128.50、126.4、61.2、39.5、38.0、36.7、36.6、32.9、23.9、14.11 ppm。

(c) 1SR, 2SR, 4RS, 5RS, 6SR-および1SR, 2RS, 4RS, 5RS, 6SR-2-アミノ-2-シアノ-4-フェニルピシクロ-[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチルの混合物

工程(b)の生成物を使用することを除いては、実施例14(b)の方法に従い、標記のジアステロ異性体のアミノニトリルの混合物を製造した。この混合物をさらに精製することなく使用した。

(d) 1SR, 2SR, 4RS, 5RS, 6SR-2-アセトアミド-2-シアノ-4-ベンジルピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル

工程(c)の生成物を使用することを除いては、実施例14(c)の方法に従い、標記化合物を製造した。

収率：42%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.27-7.16 (m, 3H)、7.12-7.09 (m, 2H)、6.9 (s, 1H)、4.09 (m, 2H)、2.86 (m, 1H)、2.65 (m, 3H)、2.02 (m, 1H)、1.97 (s, 3H)、1.75 (m, 1H)、1.19 (m, 4H)、1.05 (m, 1H) ppm。

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.1、170.1、139.1、129.1、126.5、119.4、61.1、55.5、39.8、38.9、38.2、33.3、30.6、22.8、18.3、14.1 ppm。

(e) 工程(d)の生成物を使用することを除いては、実施例14(d)の方法に従い、標記化合物を白色の固形物質として製造した。

収率：40%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , KOD)  $\delta$  : 7.96–7.82 (m, 5H)、3.31–3.16 (m, 3H)、2.47 (m, 2H)、2.18 (m, 2H)、1.47 (m, 1H) ppm。

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 183.5、182.7、142.1、129.3、128.8、126.2、66.4、41.7、40.9、39.0、36.7、32.0、21.8 ppm。



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US96/18577

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(6) : A61K 31/195

US CL : 514/562; 562/427

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 514/562; 562/427

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	Database WPIDS on STN, Week 9609, Columbus Ohio Derwent Information LTD., Abstract No. 96-098574, (LILLY & CO ELI), abstract, February 1996.	1-5, 8, 9 (in part)

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim(s) or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, sec. exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later documents published after the international filing date or priority date but not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" documents of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combinations being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

04 APRIL 1997

Date of mailing of the international search report

14 APR 1997

Name and mailing address of the ISA/US  
Comptroller of Patents and Trademarks  
Box PCT  
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703) 345-9230

Authorized officer

ROBERT W. RAMSUEER

Telephone No. (703) 308-1235

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)\*

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US96/18577

## BOX 1. OBSERVATIONS WHERE CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE

2. Where no meaningful search could be carried out, specifically:

The variables (X and R1) and their permutations and combinations result in claimed subject matter that is so broad in scope that it is rendered virtually unsearchable and thus no meaningful search can be given. Note also that the claimed subject matter lacks a significant structural element qualifying as the apriori technical feature that clearly defines a contribution over the art. The subject matter claimed contains a carboxy amino bicyclo hexane group which does not define a contribution over the prior art. Therefore, the first discernable invention as found in Example 1, the compound therein, the pharmaceutical composition thereof and the method of preparation thereof ) has been searched.

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-ド (参考)	
A 6 1 P	25/18	A 6 1 K	31/00	6 2 6 G
	25/22			6 2 6 K
	25/24			6 2 6 L
A 6 1 K	31/196		31/195	6 0 1
	31/341		31/34	6 0 1
C 0 7 C	227/12	C 0 7 C	227/12	
	317/48		317/48	
	323/61		323/61	
C 0 7 D	307/38	C 0 7 D	307/38	
(31)指定国	OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, T D, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, G E, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, R O, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN			
(72)発明者	バリ, マシュー・ジェイ アメリカ合衆国46228インディアナ州 イ ンディアナポリス, ウェスト・エリン・ド ライブ3438番			